



**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Application of

**Florence Bordon-Pallier, et al**

Examiner: To Be Assigned

Application No.: **10/606,424**

Group Art Unit.: To Be Assigned

Filed: **June 26, 2003**

Title: **Novel Purine Derivatives, Preparation  
Method and Use as Medicines**

**CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)**

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Date of Deposit September 29, 2003

Bonnie Stein

(Type or print name of person mailing paper)

Bonnie Stein

(Signature of person mailing paper)

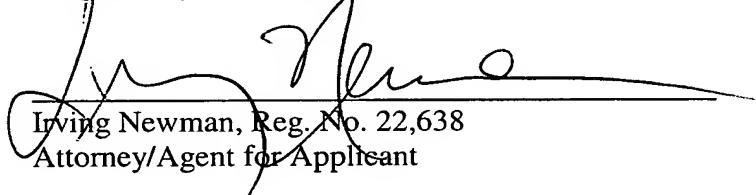
Mail Stop  
Commissioner for Patents  
P. O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY  
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Applicants submit herewith certified copy of French application 0017009, filed on 26 December 2000, for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Respectfully submitted,

  
Irving Newman, Reg. No. 22,638  
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.  
Patent Department  
Route #202-206 / P.O. Box 6800  
Bridgewater, New Jersey 08807-0800  
Telephone (908) 231-2785  
Telefax (908) 231-2626

Aventis Docket No. 2541US CNT





2541

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 AVR 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE'.

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

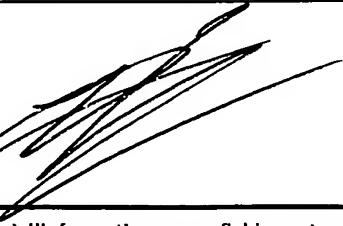
<b>REMISE EN PLACE</b> <b>DATE</b> <b>LIEU</b>		<b>Réserve à l'INPI</b> <b>26 DEC 2000</b> <b>75 INPI PARIS</b>	
<b>N° D'ENREGISTREMENT</b> <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b>		<b>0017009</b>	
<b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE</b> <b>PAR L'INPI</b>		<b>26 DEC. 2000</b>	
<b>Vos références pour ce dossier</b> <i>( facultatif )</i> ML/2541			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> <b>N° attribué par l'INPI à la télécopie</b>			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		<b>N°</b> <b>N°</b>	<b>Date</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <b>Date</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<b>Transformation d'une demande de brevet européen</b> <i>Demande de brevet initiale</i>		<b>N°</b>	<b>Date</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de la purine, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments, compositions pharmaceutiques et nouvelle utilisation.			
<b>4 DECLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <b>N°</b> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <b>N°</b> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <b>N°</b> <input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »</b>	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »</b>	
Nom ou dénomination sociale		Hoechst Marion Roussel	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance	
N° SIREN		5 . 5 . 2 . 0 . 8 . 1 . 4 . 7 . 3	
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue	1, Terrasse Bellini	
	Code postal et ville	92800	PUTEAUX
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone ( facultatif )		01 49 91 57 27	
N° de télécopie ( facultatif )		01 49 91 46 10	
Adresse électronique ( facultatif )			

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	26 DEC 2000
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0017009
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W /260899

<b>6 MANDATAIRE</b>	
Nom VIEILLEFOSSE	
Prénom Jean Claude	
Cabinet ou Société Hoechst Marion Roussel Département des Brevets	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel PG 06335	
Adresse	Rue 102, Route de Noisy
	Code postal et ville 93235 ROMAINVILLE CEDEX
N° de téléphone (facultatif) 01 49 91 57 27	
N° de télécopie (facultatif) 01 49 91 46 10	
Adresse électronique (facultatif)	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>	
Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>	
Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>	
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>	
 Jean Claude VIEILLEFOSSE Mandataire	
<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>	
	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

**26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30**

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .1. / 1..  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier <i>( facultatif )</i>	ML/2541
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	00 17009
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de la purine, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments, compositions pharmaceutiques et nouvelle utilisation.	
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> Jean Claude VIEILLEFOSSE	
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).	
Nom BORDON-PALLIER	
Prénoms Florence	
Adresse	Rue 37, Boulevard Beethoven
	Code postal et ville 78280 GUYANCOURT
Société d'appartenance ( <i> facultatif </i> )	
Nom HAESSLEIN	
Prénoms Jean-Luc	
Adresse	Rue 72, Rue du Général de Gaulle
	Code postal et ville 77181 COURTRY
Société d'appartenance ( <i> facultatif </i> )	
Nom	
Prénoms	
Adresse	Rue
	Code postal et ville
Société d'appartenance ( <i> facultatif </i> )	
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b>	
Jean Claude VIEILLEFOSSE MANDATAIRE	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

## DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
17, 19, 21, 23 55, 56			✓	10 AVRIL 2001	AMH 10 AVR. 2001

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

Nouveaux dérivés de la purine, leur procédé de préparation,  
leur application à titre de médicaments, compositions  
pharmaceutiques et nouvelle utilisation.

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la purine, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de la purine.

10 L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés de la purine.

Les produits de la présente invention peuvent notamment posséder des propriétés inhibitrices de protéines kinases. De telles protéines kinases peuvent posséder des 15 caractéristiques particulières.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi être dotés d'un effet inhibiteur vis-à-vis de kinases activatrices des protéines-kinases cycline-dépendantes appelées 'cdk'. L'étude des mécanismes moléculaires qui contrôlent le cycle 20 cellulaire a permis de mettre en évidence le rôle des cdk ainsi définies : ces Cdk sont des régulateurs essentiels du cycle de division cellulaire les cdk sont des protéines constituées d'au moins deux sous-unités, une sous-unité catalytique (dont cdc2 est le prototype) et une sous-unité 25 régulatrice (cycline). On connaît ainsi un certain nombre de cdk. Les cdk forment donc des complexes protéiques dont chacun est impliqué dans une phase du cycle cellulaire. De nombreux documents de la littérature décrivent l'existence et le rôle des cdk et à titre d'exemple, on peut citer 30 notamment le document WO 97/20842.

Plusieurs inhibiteurs de kinases ont été décrits comme la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomoucine).

35 De telles protéines kinases activatrices de Cdk sont notamment celles de champignons pathogènes qui causent des maladies infectieuses dans l'organisme humain.

Comme champignons pathogènes, dans le cadre de la présente

invention, on peut citer *Candida albicans* mais par exemple et tout aussi bien : *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida quillermondii*, *Candida glabrata*, *Candida lusianiae* ou *Candida rugosa* ou encore des mycètes du type *Saccharomyces cerevisiae*, du type *Aspergillus* ou *Cryptococcus* et notamment, par exemple, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* ou encore des mycètes des classes des phycomycètes or eumycètes en particulier les sous-classes de basidiomycètes, ascomycètes, mehiascomycétales (levure) and plectascales, gymnascales (champignon de la peau et des cheveux) ou de la classe des hyphomycètes, notamment les sous-classes conidiosporales and thallosporales parmi lesquels les espèces suivantes : mucor, rhizopus, coccidioides, paracoccidioides (*blastomyces*, *brasiliensis*), endomyces (*blastomyces*), *aspergillus*, menicium (*scopulariopsis*), trichophyton, epidermo-phton, *microsporon*, *piedraia*, *hormodendron*, *phialophora*, *sporotrichon*, *cryptococcus*, *candida*, *geotrichum*, *trichosporon* ou encore *toropsulosis*, *pityriasis Versicolor* ou *Erythrasma*. Parmi de telles champignons pathogènes, on peut citer tout particulièrement *Candida albicans*.

On peut noter que les premières kinases activatrices de Cdk de champignons ont été identifiées chez *Saccharomyces cerevisiae* et *Schizosaccharomyces pombe*. L'activation des Cdk nécessite à la fois la fixation d'une molécule de cycline et la phosphorylation de la Cdk sur un résidu thréonine conservé, situé dans une région appelée 'boucle T'. Il a été montré que cette phosphorylation est effectuée par une kinase appelée 'kinase activatrice des Cdk' ou 'CAK'. A titre de complément d'information sur ces 'CAK', on peut citer les contenus des documents référencés comme suit :

- 'Solomon, Trends Biochem. Sci. 19, 496-500 (1994)
- 'Buck et al, EMBO J., 14(24), 6173-83 (1995)
- 'Damagnez et al, EMBO J., 14(24), 6164-72 (1995)

Chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, on a identifié une

kinase responsable de l'activité CAK que l'on a appelée CIV1. A titre de complément d'information sur ces 'CIV1', on peut citer les contenus des documents référencés comme suit :

- Thuret et al, Cell, 86(4), 1996)
- 5 - Kaldis et al, Cell, 86(4), 553-564 (1996), Espinosa et al, Science, 273(5282), 1714-1717 (1996)

Une telle activité CAK telle que définie ci-dessus essentielle pour la survie et la division cellulaire a été retrouvée et identifiée chez des champignons pathogènes

10 telles que notamment *Candida albicans* : la séquence du gène codant pour cette protéine CIV1 chez *Candida albicans* appelée CaCIV1 et la protéine CaCIV1 ont été identifiés. Une telle séquence et sa protéine sont clairement définies dans la demande de brevet française n° 9710287.

15 On a maintenant, et c'est l'objet de la présente invention, trouvé des produits de formule (I) telle que définie ci-après qui peuvent posséder des propriétés inhibitrices de protéines kinases CIV1 de champignons, ces protéines kinases étant activatrices de Cdk.

20 Ainsi la présente invention concerne des produits de formule (I) telle que définie ci-après qui peuvent posséder notamment des propriétés inhibitrices d'une telle protéine CIV1 que l'on peut trouver dans différents champignons tels que définis ci-dessus.

25 La présente invention est ainsi notamment relative à des produits de formule (I) telle que définie ci-après qui peuvent posséder plus particulièrement des propriétés inhibitrices de la protéine kinase CaCIV1 de *Candida albicans* telle que définie ci-dessus et décrite dans la demande de

30 brevet française n° 9710287.

De tels inhibiteurs d'une protéine CIV1 essentielle pour la survie cellulaire de levures peuvent être utilisés comme agents antifongiques, soit en tant que médicaments soit sur le plan industriel.

35 Leurs propriétés inhibitrices permettent ainsi d'utiliser des produits de la présente invention comme fongicides pour traiter des maladies causées par de telles champignons pathogènes.

De tels fongicides sont également l'objet de la présente invention.

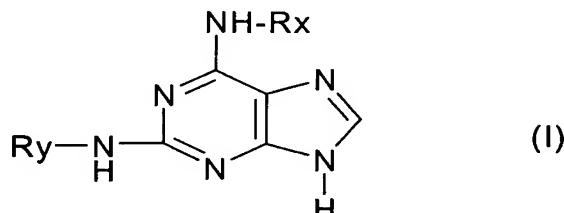
Des produits de la présente invention peuvent ainsi notamment être utilisés comme fongicides de *Candida albicans*.

5 Le spectre des infections fongiques connues s'étend de l'attaque fongique de la peau ou des ongles à des infections mycotiques plus graves d'organes internes. De telles infections et les maladies qui en résultent sont identifiées comme des mycoses. Des substances antimycotiques à effets 10 fongistatiques ou fongicides, sont utilisées pour le traitement de ces mycoses.

La présente invention concerne également le procédé de préparation de tels inhibiteurs, leur utilisation comme agent antifongiques et les compositions pharmaceutiques contenant 15 de tels inhibiteurs.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) :

20



25 dans laquelle :

Rx représente -(Z)n-R1 avec

Z représente le radical divalent -CH2-, -SO2-, -CO-, -COO-, -CONH- ou -(CH2)2-NR6-,

n représente l'entier 0 ou 1,

30 R1 est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle, -CH2-aryle, -SO2-aryle, hétérocyclique, -CH2-hétérocyclique, alkyle et -SO2-alkyle,

Ry représente le radical:

35



avec D1 et D2 soit, identiques ou différents, sont choisis

parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR<sub>5</sub>, soit formant ensemble le radical =O ou =N-OR<sub>4</sub>,

5 R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou aryle,  
R<sub>5</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc),  
R<sub>6</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou  
10 cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués,  
tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,  
tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou  
15 ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf spécifié),  
tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
20 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux -NHR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub> et CONHR<sub>4</sub> dans lesquels R<sub>4</sub> a la signification indiquée ci-dessus et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide,  
25 tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone,  
tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus  
30 éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
35 desdits produits de formule (I),  
Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :  
- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobu-

tyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle,  
isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle  
ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,  
- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les  
5 radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy  
linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi  
que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,  
- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de  
chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de  
10 brome ou d'iode,  
- le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclo-  
propyle, cyclobutyle et tout particulièrement les radicaux  
cyclopentyle et cyclohexyle,  
- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés,  
15 monocycliques ou constitués de cycles condensés,  
carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut  
citer les radicaux phényle ou naphtyle.  
- le terme radical hétérocyclique désigne un radical saturé  
ou insaturé constitué au plus de 6 chaînons tel que l'un ou  
20 plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de  
soufre ou d'azote : un tel radical hétérocyclique désigne  
ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs  
hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou  
de soufre étant entendu que les radicaux hétérocycliques  
25 peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi  
les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces  
radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome,  
les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être  
identiques ou différents. On peut citer notamment le radical  
30 dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane,  
pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle,  
linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone,  
thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-  
furyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle  
35 pyrimidyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle,  
triazolyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle,  
oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle ; on peut citer  
également des groupes hétérocycliques condensés contenant au

moins un hétéro-atome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphhtyle, indolyle ou purinyle. On peut citer tout 5 particulièrement les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothienyle, pyrrolyle, pyrrolinyle et pyrrolidinyle.

- le terme fonction acide ou isostère d'acide désigne le 10 radical carboxy libre, salifié ou estérifié, le radical tétrazolyle libre ou salifié, ou les radicaux :
- SO<sub>3</sub>H, -PO(OH)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, - NH-SO<sub>2</sub>-NH-V, NH-SO<sub>2</sub>-NH-CO-V, NH-CO-V, - NH-CO-NH-V, - NH-CO-NH-SO<sub>2</sub>-V, - SO<sub>2</sub>-NH-,
- SO<sub>2</sub>-NH-CO-V, - SO<sub>2</sub>-NH-CO-NH-V, - CO NH-V, - CO-NH-OH,
- 15 - CO NH-SO<sub>2</sub>-V

dans lesquels V représente un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical phényle, ces radicaux alkyle, alkényle et phényle que représente V étant éventuellement substitués 20 par les substituants indiqués ci-dessus pour les radicaux alkyle et phényle des produits de formule (I).

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut 25 citer, par exemple :

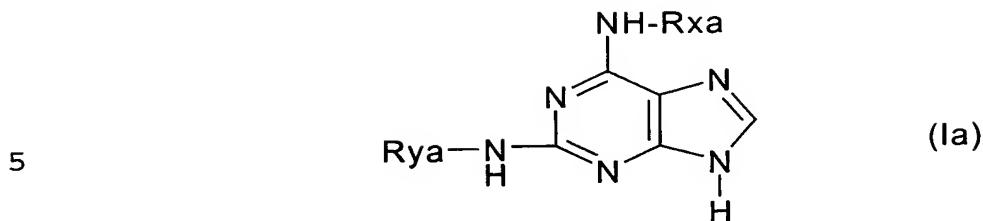
- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, 30 la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la tri-éthylamine, la N,N-diméthyléthanamine, le tris (hydroxy-méthyl) amino méthane, l'éthanamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthyl-glucamine,
- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle

ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-méthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthyl-aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou isomérie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ia) :



dans laquelle :

Rxa représente  $-(Za)_n\text{-R1a}$  avec

10 Za représente le radical divalent  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$  ou  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NR6a}-$ ,

n représente l'entier 0 ou 1,

R1a est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle,  $-\text{CH}_2\text{-phényle}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-phényle}$ , pyridyle,  $-\text{CH}_2\text{-pyridyle}$ ,  
15 alkyle,  $-\text{SO}_2\text{-alkyle}$  et pipéridinyle,

Rya représente le radical :



20

avec D1a et D2a soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux  $\text{NHR5a}$ , soit forment ensemble le radical  $=\text{O}$  ou  $=\text{N-OR4a}$ ,

R4a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle,

R5a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical  $-\text{COOtBu}$  (Boc),

30 R6a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au

35 plus 6 atomes de carbone,

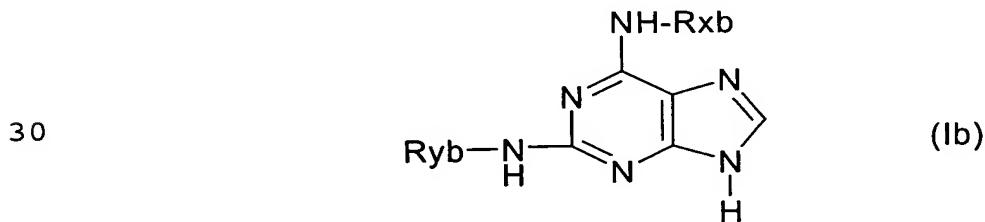
tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et

pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 5 6 atomes de carbone, -NHR<sub>4a</sub>, -COR<sub>4a</sub>, -COOR<sub>4a</sub> et -CONHR<sub>4a</sub> dans lesquels R<sub>4a</sub> a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux SO<sub>3</sub>H, PO(OH)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-NH-V et NH-SO<sub>2</sub>-NH-CO-V dans lesquels V représente un radical phényle, alkyle ou alkényle, les radicaux alkyle et alkényle étant linéaires ou 10 ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes 15 de carbone,

les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo- 20 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant 25 à la formule (Ib) :



dans laquelle :

35 Rx<sub>b</sub> représente -(Z<sub>b</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1b</sub> avec  
 Z<sub>b</sub> représente le radical divalent -CH<sub>2</sub>- , -SO<sub>2</sub>- , -CO- ou  
 - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>6b</sub>- ,  
 n représente l'entier 0 ou 1,

R<sub>1b</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, -SO<sub>2</sub>-phényle, pyridyle, -CH<sub>2</sub>-pyridyle, alkyle, -SO<sub>2</sub>-alkyle et pipéridinyle,  
 dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4 atomes de carbone et les radicaux alkyle et phényle et pipéridinyle  
 5 sont éventuellement substitués comme indiqué ci-après,

R<sub>yb</sub> représente le radical :

10



avec D<sub>1b</sub> et D<sub>2b</sub> soit, identiques ou différents, sont choisis  
 15 parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux NHR<sub>5b</sub>, soit forment ensemble le radical =O ou =N-OR<sub>4b</sub>,  
 R<sub>4b</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle  
 20 renfermant au plus 4 atomes de carbone, phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle ou le radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par le radical -NHR<sub>3b</sub>,  
 R<sub>5b</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le  
 25 radical -COOtBu (Boc),  
 R<sub>6b</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou -CH<sub>2</sub>-phényle, tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et  
 30 pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, -  
 35 NHR<sub>4b</sub>, -COR<sub>4b</sub> et -CONHR<sub>4b</sub> dans lesquels R<sub>4b</sub> a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux SO<sub>3</sub>H, PO(OH)<sub>2</sub> et NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus

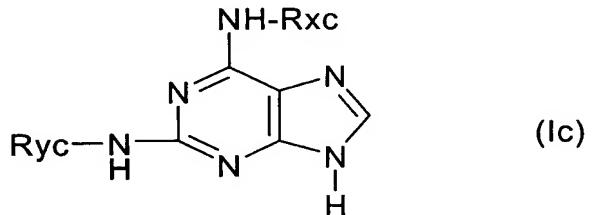
étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes de carbone,

5 les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,  
lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-  
10 raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ib).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ic) :

15

20



dans laquelle :

Rxc représente  $-(Zc)n-R1c$  avec

25 Zc représente le radical divalent  $-CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  
 $-(CH_2)_2-NH-$ ,  $-(CH_2)_2-Nalkyle$ ,  $-(CH_2)_2-N-CH_2-phenyle$  dans lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de  
30 carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifiée,  
n représente l'entier 0 ou 1,  
R1c est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle,  $-CH_2-phenyle$ ,  $-SO_2-phenyle$ , pyridyle, alkyle,  $-SO_2-alkyle$ , et pipéridinyle éventuellement substitué sur  
35 l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou carboxy estérifié par un radical alkyle, étant entendu que dans ces radicaux, tous les radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont

éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifiée, et tous les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifiée ou salifiée, -NHR<sub>4</sub>C et -CONHR<sub>4</sub>C dans lesquels R<sub>4</sub>C représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH<sub>2</sub>, Ryc représente le radical :



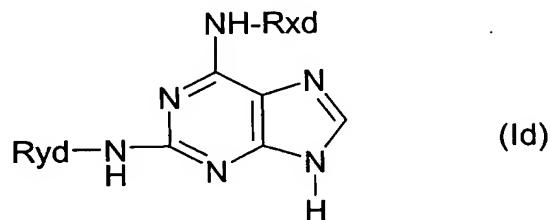
15

avec D<sub>1</sub>c et D<sub>2</sub>c soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COOtBu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, 25 lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic).

30

La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Id) :

35



dans laquelle :

R<sub>xd</sub> représente -(Zd)<sub>n</sub>-R<sub>1d</sub> avec Zd représente un radical divalent -CH<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH,

n représente l'entier 0 ou 1,

5 R<sub>1d</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, pyridyle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou carboxy estérifié par un radical alkyle, étant entendu que dans tous ces radicaux, les  
 10 radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les  
 15 radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifié ou salifié, -NHR<sub>4c</sub> et -CONHR<sub>4c</sub> dans lesquels R<sub>4c</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4  
 20 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH<sub>2</sub>,

R<sub>y</sub>d représente le radical :

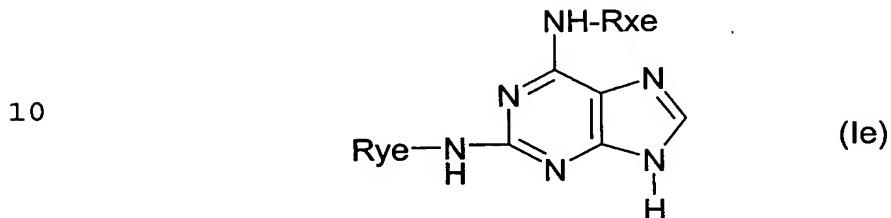
25



avec D<sub>1d</sub> et D<sub>2d</sub>, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux  
 30 alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COOtBu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle  
 35 linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-

raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Id).

La présente invention a encore plus particulièrement pour 5 objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ie) :



dans laquelle :

15 Rx<sub>e</sub> représente -(Z<sub>e</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1e</sub> avec  
 Z<sub>e</sub> représente un radical divalent -CH<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH,  
 n représente l'entier 0 ou 1,  
 R<sub>1e</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, alkyle et pipéridinyle éventuellement 20 substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, carboxy estérifié par un radical alkyle ou phénylalkyle,  
 étant entendu que dans tous ces radicaux, les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux 25 hydroxyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et carboxy libre, estérifié ou salifié,  
 Rye représente le radical :  
 30



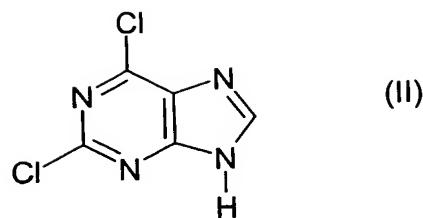
avec D<sub>1e</sub> et D<sub>2e</sub> représentent l'un l'atome d'hydrogène et l'autre le radical -NH<sub>2</sub> éventuellement substitué par un 35 radical -COOtBu ou -alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Ie) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-

isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ie).

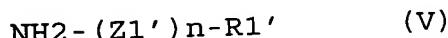
5 La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dont les noms suivent:

- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 10 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(phénylethyl)-1H-purine-2,6-diamine
- 15 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-méthoxyphényl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- 20 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(phénylethyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[(phénylethyl)amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine
- 25 - Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3,4-diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- 30 - Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophénylethyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine
- 35 La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

5

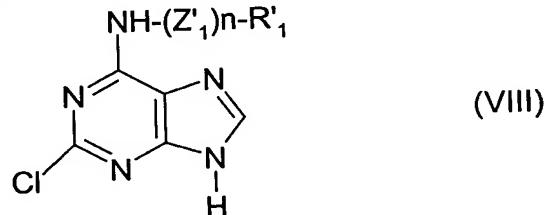


que l'on soumet aux réactions de l'une quelconque des voies 1  
à 6 suivantes :  
soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (II)  
10 à une réaction avec un composé de formule (V) :



15 dans laquelle  $R'_1$  a la signification indiquée à la  
revendication 1 pour  $R_1$ , dans laquelle les éventuelles  
fonctions réactives sont éventuellement protégées par des  
groupements protecteurs, et  $n$  représente l'entier 0 ou 1 et  
lorsque  $n$  représente 1, alors  $Z'_1$  représente  $-\text{CH}_2$   
pour obtenir un produit de formule (VIII) :

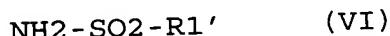
20



25

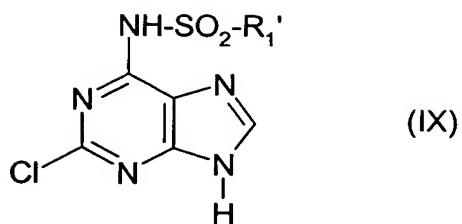
dans laquelle  $R'_1$  et  $Z'_1$  ont les significations indiquées ci-  
dessus,  
soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (II)  
à une réaction avec un composé de formule (VI) :

30



35 dans laquelle  $R'_1$  a la signification indiquée ci-dessus, dans  
laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuelle-  
ment protégées par des groupements protecteurs,  
pour obtenir un produit de formule (IX) :

18

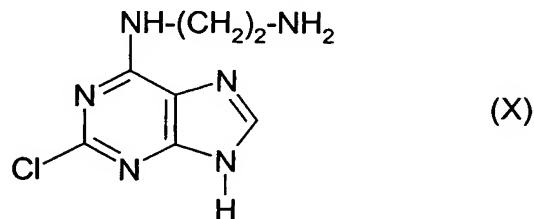


10 dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
soit, selon la voie 3, l'on soumet le produit de formule (II)  
à une réaction avec le composé de formule (VII) :



pour obtenir un produit de formule (X) :

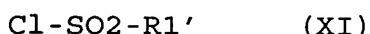
15



20

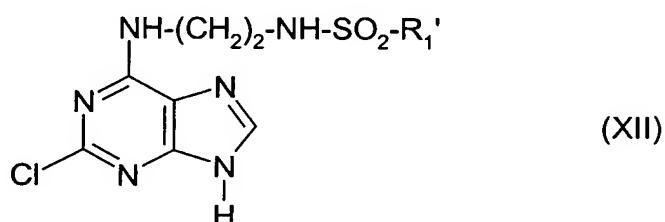
produit de formule (X) que l'on soumet :  
soit à une réaction avec un composé de formule (XI) :

25



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un composé de formule (XII) :

30



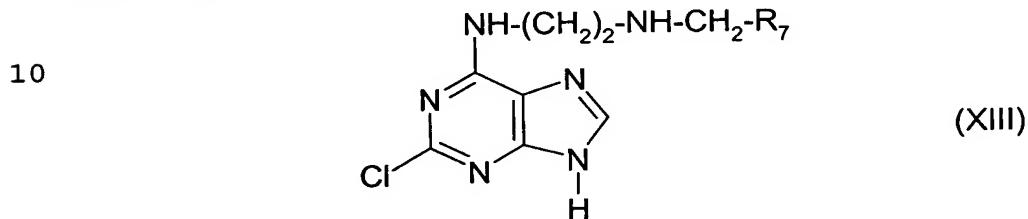
35

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
soit à une réaction en présence d'un réducteur avec un  
produit de formule (XVII) :

Requête en vertu de l'article 100(2) de la loi sur les brevets

R<sub>7</sub>-CHO (XVII)

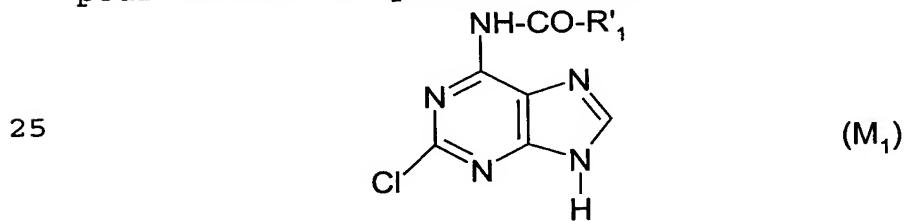
dans laquelle R<sub>7</sub> représente un radical aryle, hétérocyclique  
 5 ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis pour le radical R<sub>1</sub> à la revendication 1 dans lesquels les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (XIII) :



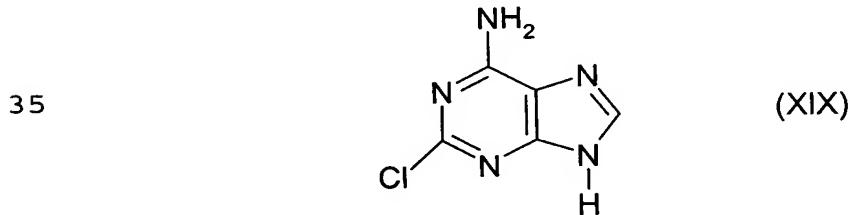
15 dans laquelle R<sub>7</sub> a la signification indiquée ci-dessus,  
soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (II)  
 à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :

R<sub>1'</sub>-CO-NH<sub>2</sub> (XVIII)

20 dans laquelle R<sub>1'</sub> a la signification indiquée ci-dessus,  
 pour obtenir un produit de formule (M<sub>1</sub>) :



dans laquelle R<sub>1'</sub> a la signification indiquée ci-dessus,  
 30 soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit de formule ((XIX)) :



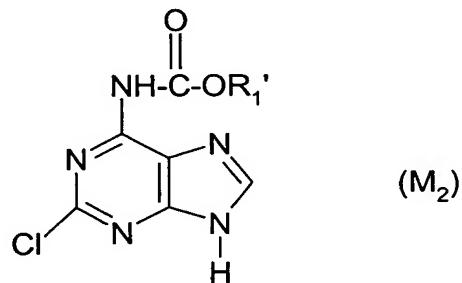
produit de formule (XIX) que l'on soumet :  
ou bien, selon la voie 5, à une réaction avec un produit de formule (XX) :

5



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un produit de formule (M2) :

10



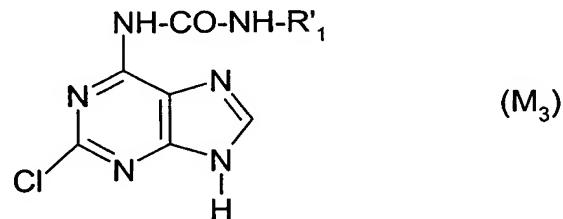
15

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
ou bien, selon la voie 6, à une réaction avec un produit  
20 isocyanate de formule (XXI) :

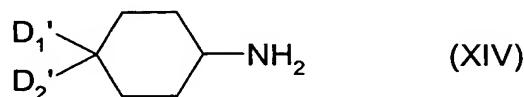


dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
25 pour obtenir un produit de formule (M3) :

30



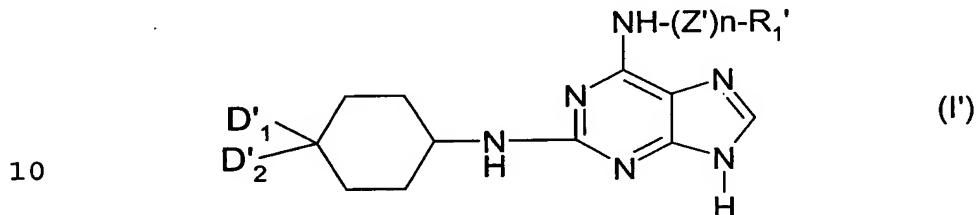
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et  
M3 que l'on peut soumettre à une réaction avec un composé de  
35 formule (XIV) :





dans laquelle D<sub>1'</sub> et D<sub>2'</sub> ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

5 pour obtenir un produit de formule (I') :



dans laquelle R<sub>1'</sub>, D<sub>1'</sub> et D<sub>2'</sub> ont les significations indiquées ci-dessus et Z' a la signification indiquée à la  
15 revendication 1 pour Z dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
les produits de formule (I') ayant la signification indiquée à la revendication 1 pour les produits de formule (I) dans  
20 laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
produits de formule (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire,  
25 à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :  
a) une réaction d'estérification de fonction acide,  
b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,  
30 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,  
d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,  
e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou  
35 estérifié en fonction alcool,  
f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,

h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,

5 i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

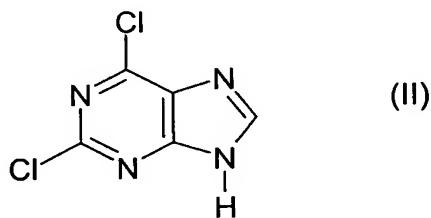
k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en

10 produits dédoublés,

lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

La présente invention a plus précisément pour objet le pro-

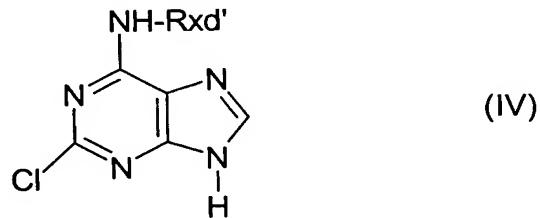
15 cédé de préparation des produits de formule (I) répondant à la formule (Id) telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :



à une réaction avec un composé de formule (III) :



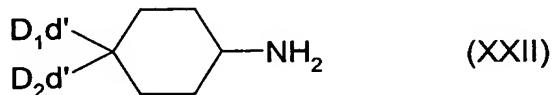
30 dans laquelle  $R_{xd'}$  a la signification indiquée ci-dessus pour  
 $R_{xd}$ , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont  
éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
pour obtenir un produit de formule (IV) :



dans laquelle  $Rxd'$  a la signification indiquée ci-dessus,

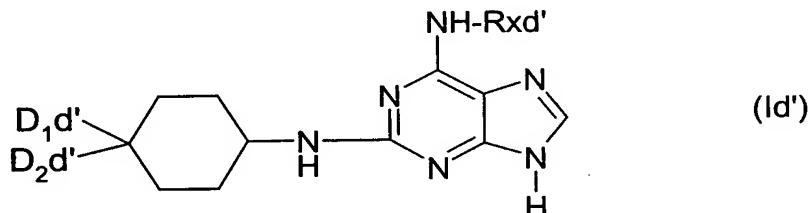
produits de formule (IV) que l'on peut soumettre à une réaction avec un composé de formule (XXII) :

5



10 dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour D1 et D2 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (I') :

15



20 dans laquelle Rxd', D1d' et D2d' ont les significations indiquées ci-dessus, les produits de formule (Id') ayant la signification indiquée à la revendication 1 pour les produits de formule (Id) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, 25 produits de formule (Id') qui peuvent être des produits de formule (Id) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (Id), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :  
 a) une réaction d'estérification de fonction acide,  
 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,  
 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,  
 d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,  
 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou



estérifiée en fonction alcool,

f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

5 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,

h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyte,

i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que 10 peuvent porter les fonctions réactives protégées,

j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

15 lesdits produits de formule (Id) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

On peut noter que de telles réactions de transformation de 20 substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

25

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut être réalisé de la façon suivante :

Le produit de formule (II) est donc la dichloro 2,6 purine 30 qui est un produit commercialisé.

Le produit de formule (II) est soumis selon la voie 1) telle que définie ci-dessus à l'action du produit de formule (V) telle que définie ci-dessus dans laquelle n représente l'entier 0 et Z représente le radical -CH<sub>2</sub>- quand n est égal 35 à 1, notamment dans un alcool tel que le butanol à une température d'environ 80°C ou dans le DMF pour donner un produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (II) est soumis selon la voie 2) à

l'action du produit de formule (VI) telle que définie ci-dessus dans laquelle Z représente  $-SO_2-$ , notamment dans du THF, DME en présence de  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  ou encore  $Na_2CO_3$  pour donner un produit de formule (IX) telle que définie ci-dessus.

5

Le produit de formule (II) est soumis selon la voie 3 à l'action du produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus dans laquelle Z représente le radical  $-(CH_2)_2NHR_3^-$ , notamment dans du butanol à une température d'environ 75°C pendant environ 2 ou 3 heures pour donner un produit de formule (X) telle que définie ci-dessus.

10

Le produit de formule (X) ainsi obtenu peut être soumis à l'action d'un produit de formule (XI) tel que défini ci-dessus dans DME en présence de  $Cs_2CO_3$  ou encore  $CH_2Cl_2$  ou 15  $N(Et)_3$  pendant une heure environ à température ambiante pour donner un produit de formule (XII) telle que définie ci-dessus.

15

Le produit de formule (X) peut également être soumis à l'action d'un aldéhyde de formule (XVII) notamment dans un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, en présence de 20  $NaBH_4$  ou  $NaBH_3CN$  pour donner un produit de formule (XIII) telle que définie ci-dessus.

20

Pour les autres valeurs de Z, les produits correspondants sont préparés selon les voies 4, 5 et 6 du procédé comme 25 suiv°: le produit de formule (II) est soumis selon la voie 4 à l'action du produit de formule (XVIII) dans laquelle Z représente CO pour donner un produit de formule M1 telle que définie ci-dessus.

25

La réaction du produit de formule (II) avec le produit de 30 formule XVIII peut être réalisée dans les mêmes conditions que celles de la réaction du produit de formule (II) avec le produit de formule (VI) pour donner le produit de formule (IX) dans lequel quand Z représente  $SO_2$ .

30

Le produit de formule (II) est soumis à l'action de 35 l'ammoniac pour donner un produit de formule XIX. Le produit de formule XIX peut alors être soumis ou bien selon la voie 5 à l'action du produit de formule XX dans laquelle Z représente  $COO$  pour donner un produit de formule M2 telle que

définie ci-dessus, ou bien selon la voie 6 à l'action du produit de formule XXI dans laquelle Z représente CONH pour donner un produit de formule M3 telle que définie ci-dessus.

Les réactions du produit de formule XIX avec les produits de 5 formules XX ou XXI peuvent être réalisées dans du DME ou THF, en présence de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ou  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Les produits ainsi obtenus de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et M3, telles que définies ci-dessus sont soumis à l'action d'un composé de formule (XIV) telle que 10 définie ci-dessus, pour une réaction de condensation qui le cas échéant peut être réalisée à une température d'environ 140°C : une telle réaction de condensation peut être suivie d'une réaction de salification en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, 15 citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol pour donner des produits de formule (I') telle que définie ci-dessus.

La réaction du produit de formule (II) avec un produit de formule (III) pour donner un produit de formule (IV) telles 20 que définies ci-dessus peut être réalisée notamment en présence de butanol à une température d'environ 80°C (de 75 à 85°C dans les exemples).

La réaction du produit de formule (IV) ainsi obtenu avec un produit de formule (XXII) telle que définie ci-dessus pour 25 donner un produit de formule (Id') telles que définies ci-dessus peut être réalisée notamment sans solvant à une température d'environ 140°C.

Les produits de formule (Id') telle que définie ci-dessus constituent donc des produits de formule (I') telle que 30 définie ci-dessus.

La fonction amine en position 9 des composés de formule (I') telle que définie ci-dessus, peut être protégée par un groupe tel que Boc ou CH<sub>2</sub>-phényle et peut alors être libérée dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier.

35 La réaction de saponification peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de

soude ou de potasse.

Les réactions de réduction ou oxydation du produit de formule (I') en produit de formule (I) peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

5 Selon les valeurs de R<sub>1'</sub>, R<sub>3'</sub>, D<sub>1'</sub> et D<sub>2'</sub>, les produits de formules (I') constituent ou non des produits de formule (I) et peuvent donner des produits de formule (I), ou être transformés en d'autres produits de formule (I) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à k) indiquées ci-  
10 dessus.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et  
15 monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydro-pyrannyle, benzyle ou acétyle,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle,  
25 benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou  
30 diéthylcétal ou l'éthylène dioxyétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence,  
35 par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylamino-propyl) carbodiimide à la température ambiante :
- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables

tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions auxquelles les produits de formule (I') telle que définie ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou 5 si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline 15 par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par 25 exemple le chlorure de méthylène ou le dioxane à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

30 L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues 35 de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifiée des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifiée peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par des dérivés de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

35 J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll.

On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un

solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate.

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénéation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydro-

zine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus, possèdent des propriétés inhibitrices de protéines kinases comme indiqué ci-dessus et notamment de CIV1 telle que définie ci-dessus.

Les CIV1 jouent un rôle central dans l'entrée dans le cycle cellulaire par l'activation des Cdk et ainsi, les molécules inhibitrices de CIV1 sont susceptibles de limiter des

proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans la croissance de champignons.

Les produits de formule (I) de la présente invention peuvent 5 donc posséder des propriétés antimitotiques.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I)telle que définie ci- 10 dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et 15 organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (Id) telle que définie ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de 20 médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes:

- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-  
1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- 25 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-  
aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-  
1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-  
30 phénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-  
méthoxyphényl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-  
(trifluorométhoxy)phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- 35 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-  
(phénylméthyl) 4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-  
[(phénylméthyl)amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine

- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3,4-diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-1H-purine-2,6-diamine

5 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine

- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophényleméthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine

10

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent notamment leur emploi dans le traitement de maladies dues à des champignons telles que les candidoses, aspergilloses,

15 histoplasmoses et coccidoidoses.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

La présente invention concerne aussi un procédé de criblage  
20 de produits antifongiques selon la présente invention caractérisé en ce qu'il comprend une étape où l'on mesure l'activité d'une protéine kinase déterminée puis l'on sélectionne les produits ayant un effet inhibiteur sur cette activité déterminant ainsi les propriétés antifongiques des  
25 produits selon la présente invention.

De telles compositions peuvent notamment être utiles pour traiter les infections fongiques topiques et systémiques. Les compositions pharmaceutiques indiquées ci-dessus peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie  
30 parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par  
35 exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels, les préparations en aérosols, les ovules vaginales et les

capsules gynécologiques. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

10 La posologie sera variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

15 L'invention a donc particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments.

L'invention a ainsi notamment pour objet l'utilisation des 20 produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques telles que des mycoses dues à des champignons choisis notamment parmi les champignons définis ci-dessus.

25 L'invention a plus précisément pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au 30 traitement de maladies fongiques telles que notamment les candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et coccidoidoses.

L'invention a particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation 35 de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies causées par *Candida albicans*.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et/ou

de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de la candidose systémique.

L'invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) 5 telle que définie ci-dessus ayant des propriétés antifongiques comme inhibiteurs de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans*.

L'invention a ainsi pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins 10 un inhibiteur de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans* tels que définis ci-dessus.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation des compositions telles que définies ci-dessus comme agents antifongiques.

15 Le produit de départ de formule (II) soit la dichloro 2,6 purine est connu et commercialisé.

Parmi les produits de départ de formules (III), (V), (VI), (VII), (XI), (XIV) et (XXII), certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés 20 selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Parmi les produits de départ commerciaux de formules (III), (V), (VI), (VII), (XI), (XIV) et (XXII), on peut citer par exemple, les produits suivants :

Parmi les produits commerciaux de formule (V), on peut citer 25 le produit chlorhydrate de 4-(aminomethyl)-benzoate de méthyle, l'éthyl-4-aminobenzoate, le 4-aminobenzamide, le méthyl-3-aminobenzoate ou encore la 3-aminobenzamide. Comme produits commerciaux de formule (XIV), on peut citer le trans-1,4-diaminocyclohexane, le trans-4-aminocyclohexanol ou 30 encore la benzylamine, la paraméthoxybenzylamine ou la parafluorobenzylamine.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits de commerciaux par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à k), réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

On peut citer encore à titre d'exemple :

- comme produit de formule (VI), le phenylsulfonamide, le 3

bromophenylsulfonamide, le 4-terbutylphenylsulfonamide

- comme produit de formule (VII), l'éthylènediamine
- comme produit de formule (XI) le chlorure d'isopropylsulfonyle, le chlorure de paramethoxyphenylsulfonyle ou encore le chlorure de trifluorométhane-

5 sulfonyle

comme produit de formule (XVII), le benzaldéhyde, le paraméthoxybenzaldéhyde ou encore le paracyanobenzaldéhyde.

Le produit de formule (III) peut être par exemple le

10 4aminobenzoate d'éthyle ou encore l'éthylène diamine : des exemples de produits de formule (II) telle que définie ci-dessus, sont donnés ci-après dans la préparation des exemples de la présente invention.

15 Le produit de formule (XII) peut être notamment le diaminocyclohexane.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

20 La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (IX), (X), (XII), (XIII), M1, M2 et M3.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois 25 la limiter.

#### Partie expérimentale :

EXAMPLE 1 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl) amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

30 Stade 1 : 4-[(2-chloro-1H-purin-6-yl)amino]-benzoate d'éthyle  
On mélange 945 mg de dichloro-2,6-purine, 5 ml de butanol, 1030 mg de 4-(amino)-benzoate d'éthyle et porte à une température de 90°C jusqu'à dissolution totale soit pendant environ 4 heures. On laisse alors revenir à température 35 ambiante, filtre, lave avec 20 ml d'isopranol et sèche sous vide à environ 75°C .

On obtient ainsi 1550 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur crème.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On porte 970 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C), ajoute 269 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à 140-145°C pendant 4 heures. On laisse revenir à température ambiante et reprend par 50 ml d'un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-méthanol : 80-20. On lave 2 fois par 20 ml d'H<sub>2</sub>O et une fois avec 20 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée. On sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore à sec.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH<sub>4</sub>OH (méthanol-ammoniaque) : 98-2. On cristallise dans un mélange de HCl-EtOH (acide chlorhydrique-éthanol) à 1,4N puis laisse refroidir 1 heure à température ambiante, essore, lave avec 5ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 68 mg de produit attendu sous forme de cristaux couleur crème.

#### Résultats analytiques :

20 RMN dans DMSO (à 60°C)

1,33 (t) 3H CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-

4,32 (q) 2H CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O

1,46 (m) 4H CH<sub>2</sub> axiaux du cyclohexyle

2,06 (q) 4H CH<sub>2</sub> équatoriaux du cyclohexyle

25 3,05 (sl) 1H H<sub>4</sub> axial des CH du cyclohexyle

3,72 (sl) 1H H<sub>1</sub> axial des CH du cyclohexyle

8,00 (sl) 4H aromatiques

8,17 (sl) 2H - 8,52 (sl) 1H H supposés mobiles et CH=N

11,46 H mobile

30

#### EXAMPLE 2 Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : N-(2-aminoéthyl)-2-chloro-1H-purin-6-amine

On mélange 1200 mg de dichloro-2,6-purine, 12 ml de butanol, 35 4,2 ml d'éthylène diamine (10eq). On porte à une température de 75 à 80°C pendant environ 4 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, rajoute 30ml d'éther puis filtre le précipité obtenu. Celui-ci est dissous au reflux dans 90 ml

de méthanol, filtré à chaud, concentré à 50% puis on laisse revenir à température ambiante. Les cristaux obtenus sont filtrés puis lavés avec 10 ml de méthanol froid.

On obtient ainsi 1020 mg de produit attendu sous forme de 5 cristaux blancs.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine

On mélange 303 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 800 mg de 2,4-diaminocyclohexane (7mmoles) et porte à la 10 température de 140°C pendant environ 2 heures 30. Puis on ajoute 3 à 5 ml de mélange de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 50-50. On filtre, évapore, reprend avec un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque) : 4-4-1.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour 15 éluant un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH: 4-4-1,

On évapore, cristallise dans un mélange de HCl-EtOH (acide chlorhydrique-éthanol) à 1,4N puis laisse refroidir 1 heure à température ambiante, essore, lave avec 3ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 50°C.

20 On obtient ainsi 37 mg de produit attendu sous forme de cristaux couleur beige.

#### Résultats analytiques :

##### RMN dans DMSO (à 60°C)

1,39 (m) 2H -1,58 (m) 2H-2,04 (dl) 4H CH<sub>2</sub> du cyclohexyle

25 3,03 (s1) 1H H<sub>4</sub> axial des CH du cyclohexyle

3,81 (s1) 1H H<sub>1</sub> axial des CH du cyclohexyle

3,14 (m) 2H H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH

8,23 (s1) 2H H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH

3,82 (m) 2H H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH

30 9,54 (s1) 1H H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH

8,15 (s1) 2H NH<sub>2</sub> sur le cycle

8,22 (s) H<sub>8</sub> N=CH

7,84 à 8,34 (m) 2H mobiles

35 EXEMPLE 3 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : N-propyl-2-chloro-1H-purin-6-amine

On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-

purine, 4 ml de butanol et 0,09 ml (1,1 moles) de propylamine et porte à une température de 75°C pendant 2 heures 30.

On laisse alors revenir à température ambiante, essore et lave avec 5 ml d'éther et sèche sous vide à environ 50°C.

5 On obtient ainsi 175 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>- (4-aminocyclohexyl) -N<sub>6</sub>-propyl-1H-purine-2,6-diamine

On porte 560 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C), ajoute 148 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à environ 140°C pendant environ 5 heures 30 puis laisse une nuit à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH<sub>4</sub>OH: 98-2, on reprend 15 avec 4ml d'éthanol, ajoute 2ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, ajoute environ 3 ml d'éther, essore le précipité, lave avec 3 ml d'éther et sèche sous vide à environ 60°C .

On obtient ainsi 103 mg de produit attendu sous forme de 20 cristaux blancs.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

0,97 (t) 3H CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH

1,66 (?) 2H CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH

25 3,50 (m) 2H CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH

? , ? ? ( ?) 1H CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH

1,45 (m) 4H - 2,05 (m) 4H CH<sub>2</sub> du cyclohexyle

3,03 (sl) 1H H<sub>4</sub> axial des CH du cyclohexyle

3,73 (sl) 1H H<sub>1</sub> axial des CH du cyclohexyle

30 7,86 (sl) - 9,43 (sl) 2H mobiles

8,09 (sl) 3H - 8,16 (sl) 1H H mobiles + N=CH

EXEMPLE 4 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>- (4-aminocyclohexyl) -N<sub>6</sub>- (phénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine

35 Stade 1 : 2-chloro-N- (phénylméthyl)-1H-purin-6-amine

On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 0,12 ml (1,1 moles) de benzylamine et porte à une température de 75°C pendant 5 heures puis

laisse à température ambiante pendant une nuit.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH: 90-10, on essore et lave avec 5 ml d'éther puis sèche sous vide à environ 50°C.

5 On obtient ainsi 258 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-(phénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine

On porte 560 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C), ajoute 182 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à environ 140°C pendant environ 7 heures puis laisse une nuit à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH<sub>4</sub>OH: 98-2, on reprend avec 7ml d'éthanol, ajoute 4ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol en proportion 1,4N, laisse cristalliser puis essore, lave avec 3 ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 60°C . On obtient ainsi 44 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

20 Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

1,41 (m) 4H - 1,98 (tl) 4H CH<sub>2</sub> du cyclohexyle  
 3,01 (sl) 1H H<sub>4</sub> axial des CH du cyclohexyle  
 3,70 (tl) 1H H<sub>1</sub> axial des CH du cyclohexyle  
 25 4,75 (sl) 2H -N-CH<sub>2</sub>-phényle  
 7,23 à 7,43 (m) 5H H aromatiques  
 7,82 (sl) - 9,91 (sl) 2H mobiles  
 8,08 (sl) 3H - 8,20 (s) 1H H mobiles + N=CH

30 EXEMPLE 5 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-(4-méthoxyphényl)-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-(4-méthoxyphényl)-1H-purin-6-amine

On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 135 mg (1,1 moles) de 4-méthoxy-benzenamine et porte à une température de 75°C pendant 5 heures puis laisse à température ambiante pendant une nuit.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour

éluant un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH: 90-10, on essore et lave avec 5 ml d'éther puis sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 257 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur grise.

5 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>- (4-aminocyclohexyl) -N<sub>6</sub>- (4-méthoxyphényl) -1H-purine-2,6-diamine

On introduit à température ambiante 559 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à fusion (70°C), ajoute 193 mg (0,7 moles) du produit obtenu au stade 1 ci-dessus puis

10 laisse pendant environ 3 heures 30 à 140°C puis laisse revenir à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH<sub>4</sub>OH: 98-2, on reprend avec 5 ml d'éthanol, ajoute 4ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, laisse 15 cristalliser puis essore, lave avec 3 ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 60°C.

On obtient ainsi 71 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur orangée.

Résultats analytiques :

20 RMN dans DMSO (à 60°C)

1,46 (m) 4H - 2,03 (m) 4H CH<sub>2</sub> du cyclohexyle

3,03 (s1) 1H H<sub>4</sub> axial des CH du cyclohexyle

3,70 (s1) 1H H<sub>1</sub> axial des CH du cyclohexyle

3,79 (s) 3H CH<sub>3</sub>-O-phényle

25 7,01 à 7,82 (m) H aromatiques

8,07 (s1) 3H - 8,35 (s1) 1H - 11,30 (s1) 1H H mobiles + N=CH

EXAMPLE 6 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>- (4-aminocyclohexyl) -N<sub>6</sub>-[4-(trifluorométhoxy)phényl] -1H-purine-2,6-diamine

30 Stade 1 : 2-chloro-N-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-purin-6-amine

On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 0,14 ml (1,1 moles) de 4-(trifluorométhoxy)-benzenamine et porte à une température

35 de 75°C pendant 2 heures 30.

On laisse revenir à température ambiante, essore et lave avec 5 ml d'éther puis sèche sous vide à environ 50°C. On obtient ainsi 130 mg de produit: on évapore les liqueurs mères à sec,

reprend par 2 fois 50 ml d'un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt: 50-50, lave par 15 ml d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl, sèche, filtre et évapore à sec. On empâte alors dans 5 ml d'éther et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 160 mg de produit.

5 On obtient donc au total 290 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur blanc cassé.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>- (4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>- [4- (trifluorométhoxy)phényl]-1H-purine-2,6-diamine

On introduit à température ambiante 400 mg de trans-1,4-10 diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C, ajoute 165 mg (0,5 moles) du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à 140°C pendant environ 6 heures puis laisse revenir à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de 15 MeOH-NH<sub>4</sub>OH: 98-2, on reprend avec 4 ml d'éthanol, ajoute 2ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, ajoute 3 ml d'éther, essore, lave avec 2 ml d'éther et sèche sous vide à environ 60°C .

On obtient ainsi 75 mg de produit attendu sous forme de 20 cristaux blancs.

#### Résultats analytiques :

##### RMN dans DMSO (à 60°C)

1,47 (m) 4H - 2,03 (m) 4H CH<sub>2</sub> du cyclohexyle

3,03 (l) 1H H<sub>4</sub> axial des CH du cyclohexyle

25 3,73 (l) 1H H<sub>1</sub> axial des CH du cyclohexyle

7,43 (d) à 8,08 (masqué) H aromatiques

8,09 (?) - 8,51 (s1) - 11,6 (s1) 1H H mobiles + N=CH

#### EXEMPLE 7 : Trichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>- (4-aminocyclohexyl)-

30 N<sub>6</sub>-[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]-1H-purin-6-amine

On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 0,22 ml (1,1 moles) de

35 1-(phénylméthyl)-4-pipéridinamine et porte à une température de 75°C pendant 2 heures 30.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH: 90-10, on évapore à sec et

empâte dans 10 ml d'éther puis sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 474 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

5 Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>- (4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-[1-(phénylethyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine

On introduit à température ambiante 560 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C, ajoute 240 mg (0,7 moles) du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et

10 maintient à 140°C pendant environ 4 heures puis laisse revenir à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de MeOH-NH<sub>4</sub>OH: 98-2, on reprend avec 3 ml d'éthanol, ajoute 2ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, évapore, lave 15 avec 2 ml d'éther et sèche sous vide à environ 60°C.

On obtient ainsi 42 mg de produit attendu sous forme de poudre amorphe.

#### Résultats analytiques :

##### RMN dans DMSO (à 60°C)

20 1,38 (m) ; 1,71 (m) ; 2,02 (m) ; 2,12 (m) ; 2,20 (m) CH<sub>2</sub> du cyclohexyle et -CH<sub>2</sub>-CH-de la pipéridine

3,08 (m) ; 3,20 (m) ; 3,35 (m) ; 3,52 (dl) ; 3,70 (sl) CH du cyclohexyle et CH<sub>2</sub>-N de la pipéridine

4,22 (s) ; 4,25 (s) ; 4,42 (sl) N-CH<sub>2</sub>-phényle et CH de la

25 pipéridine

7,38 (m) 5 H aromatiques

7,86 (s) - 7,90 (s) H mobiles + N=CH

#### EXEMPLE 8 Trichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>- (4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-

30 [2-[(phénylethyl)amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[(phénylethyl)amino]éthyl]-1H-purin-6-amine

On mélange 235 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2, 4 ml de méthanol, 2 ml de tétrahydrofurane, puis 2 ml de 35 méthanol, 0,2 ml d'acide acétique et 0,16 ml de benzaldéhyde (0,0016 moles) et on agite à température ambiante pendant environ 16 heures. Puis on ajoute environ 100 mg de NaBH<sub>3</sub>CN (cyanoborohydrure de sodium?) (0,0016 moles) et laisse sous

agitation pendant 1 heure. On évapore, purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque) : 90-10-1.

On obtient ainsi 138 mg de produit attendu sous forme de 5 solide amorphe.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-[2-[(phénylethyl)amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine  
On mélange 138 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 340 mg de 2,4-diaminocyclohexane (3 mmoles) (6,6 eq) et porte 10 à la température de 140°C pendant environ 2 heures 30. Puis on dissout dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH: 78-20-2 et on purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH : 78-20-2. On évapore, 15 cristallise dans un mélange de HCl-EtOH (acide chlorhydrique-éthanol) à 1,4N, essore, lave avec 2ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 11 mg de produit attendu sous forme de poudre amorphe.

#### Résultats analytiques :

##### 20 RMN dans DMSO (à 60°C)

1,3 à 1,7 4H - 2,04 (m) 4H CH<sub>2</sub> du cyclohexyle

3,02 (s) 1H H<sub>4</sub> axial des CH du cyclohexyle

3,68 (m) - 3,81 (m) 1H H<sub>1</sub> axial des CH du cyclohexyle

3,28 (t) - 3,95 (l) - 3,41 - 4,09 (t) N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N

##### 25 4,19 (s) - 4,23 (s) N-CH<sub>2</sub>-phényle

7,41 (m) 3H - 7,54 (m) et 7,61 (m) 2H H aromatiques

8,07 (s) 3H - 8,35 (s) 1H - 11,30 (s) 1H H mobiles + N=CH

8,18 - 8,01 N=CH

8,06 2H - 9,46 - 9,57 1H H mobiles

30

#### EXAMPLE 9 : Trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-[(3,4-diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-[4-(3,4-diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purin-6-amine

35 On mélange 189 mg de dichloro-2,6-purine, 2 ml de butanol, 209 mg (1,25eq) de 3,4-diméthoxy-benzèneméthanamine et laisse une nuit à la température de 80°C. On laisse alors revenir à température ambiante, filtre, lave avec 5 ml d'isopranol et

sèche sous vide à environ 75°C .

On obtient ainsi 378 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

Stade 2 : Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3,4-

5 diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine

On porte 570 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C), ajoute 160 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à 140°C pendant 20 heures.

On laisse revenir à température ambiante et reprend par 2 ml 10 d'un mélange MeOH-NH4OH: 98-2, puis purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de

MeOH-NH4OH: 98-2. On procède à une seconde chromatographie avec pour éluant un mélange CH2Cl2-MeOH-NH4OH : 75-22-3.

On obtient ainsi 55 mg de produit attendu sous forme de

15 mousse friable beige rosé.

#### Résultats analytiques :

##### RMN dans DMSO (à 60°C)

1,22 (m) 4H - 1,89 (m) 4H CH<sub>2</sub> du cyclohexyle

2,65 (m) 1H H<sub>4</sub> axial des CH du cyclohexyle

20 3,65 (m) 1H H<sub>1</sub> axial des CH du cyclohexyle

4,62 (d1) 2H phényle-CH<sub>2</sub>-NH

7,16 (t1) 1H phényle-CH<sub>2</sub>-NH

3,73 (s) - 3,74 (s) 6H phényle-O-CH<sub>3</sub>

6,86(d) 1H - 6,91 (dd) 1H - 7,05 (d) 1H (il manque 1H ? ?) H

25 aromatiques

7,59 (s) 1H - N=CH-N

5,58 (d1) 1H NH en 1

#### EXEMPLE 10 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-

30 1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-1H-purin-6-amine

On mélange à température ambiante 567 mg de dichloro-2,6-purine, 12 ml de butanol et 1,5 ml (1,1 moles) de hydroxylamine, porte à une température de 80°C pendant

35 environ 24 heures puis laisse revenir à température ambiante . Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH: 90-10, on essore et lave avec 5 ml d'éther puis sèche sous vide à environ

50°C.

On obtient ainsi 458 mg de produit attendu sous forme de solide amorphe.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-1H-

5 purine-2,6-diamine

On introduit à température ambiante 1490 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C, ajoute 458 mg (12,7 mmoles) du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à 140°C pendant environ une demi-heure. Après 10 purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange MeOH-NH<sub>4</sub>OH: 98-2, on reprend avec 4 ml d'éthanol, ajoute 4 ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, essore le précipité, lave avec 3 ml d'éthanol et sèche sous vide à environ 50°C.

15 On obtient ainsi 77 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige rosé.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

1,38 (m) - 1,98 (m) 8H CH<sub>2</sub> du cyclohexyle

20 2,94 (s1) 2H H<sub>1</sub> et H<sub>4</sub> des CH du cyclohexyle

8,07 (s1) 5H mobiles+ - N=CH

EXEMPLE 11 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine

25 Stade 1 : 2-chloro-N-phényl-1H-purin-6-amine

On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol et 0,1 ml (1,1 moles) d'aniline et porte à une température de 80°C pendant 2 heures.

On laisse alors revenir à température ambiante, essore et

30 lave avec 5 ml d'éther et sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 183 mg de produit attendu sous forme de cristaux incolores.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-

[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine

35 On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion à environ 70°C, ajoute 123 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à environ 140°C pendant environ 5 heures 30 puis laisse à

température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange MeOH-NH4OH: 98-2, on reprend avec 5 ml d'éthanol, ajoute 4 ml d'un mélange acide chlorhydrique-éthanol 1,4N, évapore à sec, empâte à l'éther et sèche sous vide à environ 60°C .

On obtient ainsi 80 mg de produit attendu sous forme de solide brun.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

10 1,24 (m) - 1,41 (m) - 1,85 (m) - 2,08 (m) : les CH<sub>2</sub> du cyclohexyle  
 2,96 (m) - 3,04 (m) - 3,56 (m) - 3,77 (m) les CH du cyclohexyle  
 7,18 (t) - 7,44 (t) - 7,96 (l) H aromatiques de -phényle-NH  
 8,42 (s) N=CH-N  
 8,11 (l) - 11,5 H mobiles

15

EXEMPLE 12 : Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-(4-fluorophénylméthyl)-1H-purin-6-amine

On mélange à température ambiante 189 mg de dichloro-2,6-

20 purine, 2 ml de butanol et 156 mg (1,25 équivalents) de 4-fluorobenzylamine et porte à une température de 80°C pendant une nuit. On laisse revenir à température ambiante, rajoute 2 ml d'isopropanol, essore, et lave avec 3 ml d'isopropanol puis sèche sous vide à environ 60°C.

25 On obtient ainsi 300 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

Stade 2 : Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophénylméthyl)-1H-purine-2,6-diamine

On porte 570 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa

30 température de fusion 70°C, ajoute 290 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et chauffe alors à environ 140°C pendant environ 4 heures puis laisse une nuit à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH4OH: 75-22-3, on obtient 35 93 mg de produit attendu sous forme de mousse friable beige.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

1,21 (m) 4H - 1,83 (m) 2H - 1,91 (m) 2H: les CH<sub>2</sub> du cyclohexyle

3,60 (masqué) 1H - 2,65 (m) 1H CH du cyclohexyle  
 4,64 (d) -NH-CH2-phényle-F  
 7,40 (masqué) -NH-CH2-phényle-F  
 7,40 (m) - 7,08 ? ?) H aromatiques  
 5 7,60 (s) N=CH-N

**EXEMPLE 13 : Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine**  
Stade 1 : 2-chloro-N-[1-ethoxycarbonyl]-4-pipéridinyl]-1H-

10 purin-6-amine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 12 en mélangeant 189 mg de dichloro-2,6-purine, 2 ml de butanol et 215 mg (1,25 équivalents) de carboxylate d'éthyl-4-amino-1-pipéridine et porte à une température de 80°C pendant 2 heures 30. Puis 15 on évapore sous vide. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH: 90-10, on obtient ainsi 217 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine On mélange 217 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 763 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 5 heures puis laisse revenir à température ambiante. Après purification par chromatographie sur silice 25 avec pour éluant un mélange de MeOH-NH<sub>4</sub>OH: 98-2, on obtient 71 mg de produit attendu sous forme de mousse friable beige rosé.

Résultats analytiques :

RMN dans DMSO (à 60°C)

30 1,20 (t) 3H CH3-CH<sub>2</sub>-O-C=O  
 4,06 (q) 2H CH<sub>3</sub>-CH2-O-C=O  
 2,91 (td) - 4,09 (d1) 4H; 1,51 (qd) -1,93 (m) 4H; -CH2- de la pipéridine  
 4,27 (s1) 1H; -CH- de la pipéridine  
 35 6,58 (d1) 1H -NH-de la pipéridine  
 1,12 (m) -1,27 (m) -1,80 (d1) -1,95 (m) 8H CH2 du cyclohexyle  
 2,56 (tt) 1H H<sub>4</sub> - 3,62 (m) 1H H<sub>1</sub>-NH CH du cyclohexyle  
 5,52 (d1) 1H H<sub>1</sub>-NH

7,59 (s) 1H N=CH-N

EXEMPLE 14 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

On a préparé des comprimés répondant à la formule  
5 suivante :

Produit de l'exemple 1.....	0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à .....	1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).	

10

Partie pharmacologique:

Test d'inhibition de l'activité de CIV-CDK (CIV1)

a) PREPARATION des réactifs

15

- (1) - cocktail enzyme 3X

967 $\mu$ l Tampon [Tris-HCl 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5]

- 0,1% BSA + 30 $\mu$ l Cdk2 (1 mg/ml)

20 + 3 $\mu$ l CaCiv1 (0,4 mg/ml)

Préciser origine de CIV1

- (2) - cocktail Inhibiteurs 3X

25

préparer une gamme 3X d'inhibiteur en 3 % DMSO-Tampon  
[Tris-HCl 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5] - 0,1% BSA

exemple de gamme : 200 ; 100 ; 30 ; 20 ; 10 ; 3 ; 2 ; 1 ;  
30 0,3 ; 0 $\mu$ M

- (3) - cocktail ATP 3X

12,2 $\mu$ l [ $^{33}$ P]ATP + 305 $\mu$ l Tampon 10X kinase + 700 $\mu$ l Eau  
35 Tampon 10X kinase = 0,5M Tris - 0,1M MgCl<sub>2</sub> - 1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> - 10mM  
DTT - 15 $\mu$ M ATP- pH 7,5 + 1 comprimé d'inhibiteurs de  
protéases (Complete EDTA Free<sup>TM</sup>) pour 5 ml de Tampon

b) Réalisation du test

1) -mélanger 30 $\mu$ l du cocktail enzyme 3X (1) avec 30 $\mu$ l du cocktail Inhibiteur 3X (2)

5 2) -ajouter 30 $\mu$ l du cocktail ATP 3X (3) (début de la réaction)

3) -Incuber 30mn à T° ambiante ( 20 à 25°C )

4) -arrêter la réaction en ajoutant 250 $\mu$ l de Tampon [ Tris-HCl 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5 ] - 0,1% BSA - 25mM EDTA

5) -répartir 100 $\mu$ l dans une plaque Coatée avec des anticorps

10 dirigés contre le substrat de la réaction

6) -incuber 60mn à T° ambiante en agitation douce puis laver 3 fois avec 300  $\mu$ l  
Tampon [ Tris-HCl 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5 ] - 0,05% Tween20-

15 9) -Mettre la plaque à sécher 30 mn à 37°C

10) -Mettre à compter dans un compteur à scintillation

c) Résultats obtenus exprimés en IC 50 exprimés en micromolaire

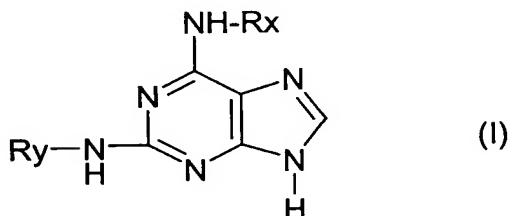
20

produit	IC50 en micromolaire
exemple 1	0,5
exemple 11	2,5

## REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :

5



10

dans laquelle :

Rx représente  $-(Z)_n\text{-R}_1$  avec

Z représente le radical divalent  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{COO}-$ ,  $-\text{CONH-}$  ou  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NR}_6-$ ,

15 n représente l'entier 0 ou 1,

$\text{R}_1$  est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle,  $-\text{CH}_2\text{-aryle}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-aryle}$ , hétérocyclique,  $-\text{CH}_2\text{-hétérocyclique}$ , alkyle et  $-\text{SO}_2\text{-alkyle}$ ,

Ry représente le radical :

20



25

avec D1 et D2 soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR5, soit formant ensemble

30 le radical  $=\text{O}$  ou  $=\text{N-OR}_4$ ,

$\text{R}_4$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou aryle,

$\text{R}_5$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical  $-\text{COOtBu}$  (Boc),

35  $\text{R}_6$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au

plus 6 atomes de carbone,  
tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou  
ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf  
spécifié),  
5 tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle et  
hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement  
substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano,  
trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus  
10 6 atomes de carbone, les radicaux -NHR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub> et-  
CONHR<sub>4</sub> dans lesquels R<sub>4</sub> a la signification indiquée ci-dessus  
et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide,  
tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus  
étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs  
15 radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux  
alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone,  
tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus  
éventuellement substitués par un radical dioxol,  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes  
20 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-  
isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-  
raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
desdits produits de formule (I),  
25 2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendica-  
tion 1 répondant à la formule (Ia) :

30



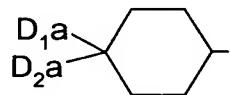
35 dans laquelle :

Rxa représente -(Za)<sub>n</sub>-R<sub>1a</sub> avec  
Za représente le radical divalent -CH<sub>2</sub>- , -SO<sub>2</sub>- , -CO- ou -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>6a</sub>- ,

n représente l'entier 0 ou 1,

R1a est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, -SO<sub>2</sub>-phényle, pyridyle, -CH<sub>2</sub>-pyridyle, alkyle, -SO<sub>2</sub>-alkyle et pipéridinyle,

5 Rya représente le radical :



10 avec D1a et D2a soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR5a, soit forment ensemble le radical =O ou =N-OR4a,

15 R4a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle,  
R5a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc),  
R6a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle

20 renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués,  
tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,

25 tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,  
tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les

30 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, -NHR4a, -COR4a, -COOR4a et -CONHR4a dans lesquels R4a a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux SO<sub>3</sub>H, PO(OH)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-NH-V et NH-SO<sub>2</sub>-NH-

35 CO-V dans lesquels V représente un radical phényle, alkyle ou alkényle, les radicaux alkyle et alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,  
tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus

étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone,

5 les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

10

3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ib) :

15

20



dans laquelle :

Rxb représente  $-(Zb)_n-R1b$  avec

Zb représente le radical divalent  $-CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$  ou  $-$

25  $(CH_2)_2-NR_6b-$ ,

n représente l'entier 0 ou 1,

R1b est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle,  $-CH_2$ -phényle,  $-SO_2$ -phényle, pyridyle,  $-CH_2$ -pyridyle, alkyle,  $-SO_2$ -alkyle et pipéridinyle,

30 dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4 atomes de carbone et les radicaux alkyle et phényle et pipéridinyle sont éventuellement substitués comme indiqué ci-après,

Ryb représente le radical :

35



avec D1b et D2b soit, identiques ou différents, sont choisis

parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux NHR5b, soit formément ensemble le radical =O ou =N-OR4b,

- 5 R4b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle ou le radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par le radical -NHR3b,
- R5b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
- 10 cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le radical -COOtBu (Boc),
- R6b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou -CH<sub>2</sub>-phényle,
- 15 tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus
- 20 4 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, -NHR4b, -COR4b et -CONHR4b dans lesquels R4b a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux SO<sub>3</sub>H, PO(OH)<sub>2</sub> et NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>,
- tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus
- 25 étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus
- 30 éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
- 35 desdits produits de formule (Ib).

4) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ic) :

dans laquelle :

R<sub>c</sub> représente -(Z<sub>c</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1c</sub> avec

Z<sub>c</sub> représente le radical divalent -CH<sub>2</sub>- , -SO<sub>2</sub>- , -CO- ,

- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH- , - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nalkyle , - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-phényle dans

5 lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifiée, n représente l'entier 0 ou 1,

10 R<sub>1c</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, -SO<sub>2</sub>-phényle, pyridyle, alkyle,

-SO<sub>2</sub>-alkyle, et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou

15 carboxy estérifiée par un radical alkyle, étant entendu que dans ces radicaux, tous les radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifiée, et tous les radicaux phényle sont

éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux 20 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifiée ou salifié, -NHR<sub>4c</sub> et -CONHR<sub>4c</sub> dans lesquels R<sub>4c</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical

25 alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH<sub>2</sub>,

R<sub>yc</sub> représente le radical :

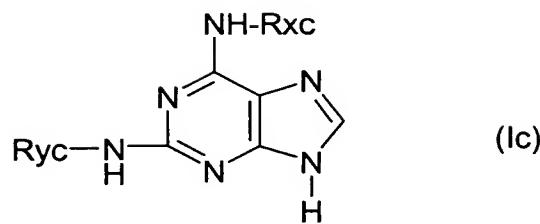


30

avec D<sub>1c</sub> et D<sub>2c</sub> soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4

35 atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COOtBu ou -NHalkyle

5

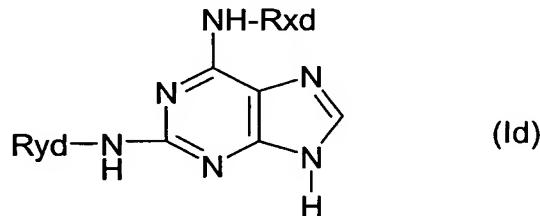


dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit formément ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,  
 10 lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic).

5) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Id) :

20

25



dans laquelle :  
 Rxd représente -(Zd)n-R1d avec Zd représente un radical divalent -CH2- ou -(CH2)2-NH,  
 30 n représente l'entier 0 ou 1,  
 R1d est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH2-phényle, pyridyle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou carboxy estérifiée par un radical alkyle, étant entendu que dans tous ces radicaux, les radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués

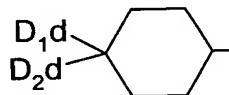
par un radical carboxy libre, salifié ou estérifiée, et tous les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle,

5 trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifiée ou salifié, -NHR<sub>4</sub>C et -CONHR<sub>4</sub>C dans lesquels R<sub>4</sub>C représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement

10 substitué par un radical NH<sub>2</sub>,

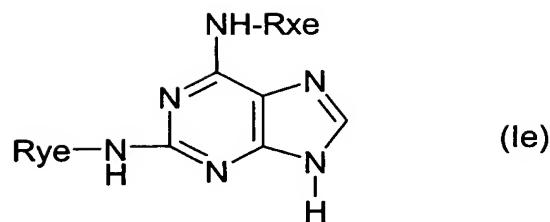
Ryd représente le radical :

15



avec D<sub>1</sub>d et D<sub>2</sub>d, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux 20 alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COOtBu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle 25 linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques 30 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Id).

6) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ie) :



dans laquelle :

Rxe représente -(Ze)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>e avec

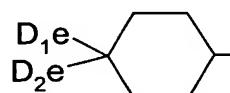
Ze représente un radical divalent -CH<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH,

10 n représente l'entier 0 ou 1,

R<sub>1</sub>e est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, carboxy estérifié par un radical alkyle ou phénylalkyle,

15 étant entendu que dans tous ces radicaux, les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et carboxy libre, estérifié ou salifié,

20 Rye représente le radical :



25

avec D<sub>1</sub>e et D<sub>2</sub>e représentent l'un l'atome d'hydrogène et l'autre le radical -NH<sub>2</sub> éventuellement substitué par un radical -COOtBu ou -alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,

30 lesdits produits de formule (Ie) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ie).

35

7) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dont les noms suivent :

- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-

1H-purin-6-yl]amino] -benzoate d'éthyle

- Trichlorhydrate de trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- (2-aminoéthyl) -1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6-propyl-

5 1H-purine-2,6-diamine

- Dichlorhydrate de trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- (phénylethyl) -1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- (4-méthoxyphénylethyl) -1H-purine-2,6-diamine

10 - Dichlorhydrate de trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- [4-(trifluorométhoxy)phénylethyl] -1H-purine-2,6-diamine

- Trichlorhydrate de trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- [1-(phénylethyl)

-4-pipéridinyl] -1H-purine-2,6-diamine

15 - Trichlorhydrate de trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- [2-[(phénylethyl)amino]éthyl] -1H-purine-2,6-diamine

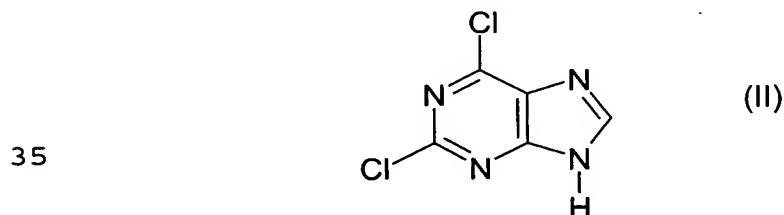
- Trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- [(3,4-diméthoxyphénylethyl)méthyl] -1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -1H-purine-

20 2,6-diamine

- Dichlorhydrate de trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- [4-phénylethyl] -1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- (4-fluorophénylethyl) -1H-purine-2,6-diamine

25 - Trans-N2- (4-aminocyclohexyl) -N6- [1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl] -1H-purine-2,6-diamine

8) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on  
30 soumet le composé de formule (II) :

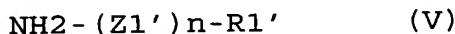


que l'on soumet aux réactions de l'une quelconque des voies 1

à 6 suivantes:

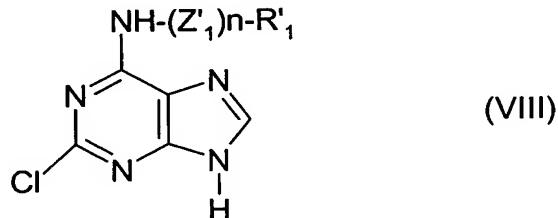
soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec un composé de formule (V) :

5



dans laquelle  $\text{R}'_1$  a la signification indiquée à la revendication 1 pour  $\text{R}_1$ , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des 10 groupements protecteurs, et  $n$  représente l'entier 0 ou 1 et lorsque  $n$  représente 1, alors  $\text{Z}'_1$  représente  $-\text{CH}_2$  pour obtenir un produit de formule (VIII) :

15

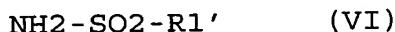


20

dans laquelle  $\text{R}'_1$  et  $\text{Z}'_1$  ont les significations indiquées ci-dessus,

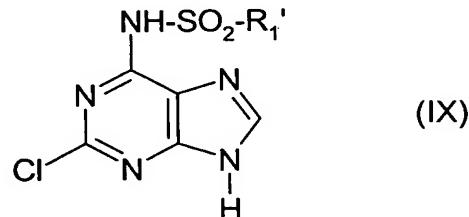
soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec un composé de formule (VI) :

25



dans laquelle  $\text{R}'_1$  a la signification indiquée à la revendication 1 pour  $\text{R}_1$ , dans laquelle les éventuelles 30 fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IX) :

35



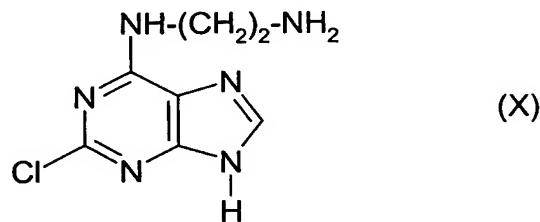
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
soit, selon la voie 3, l'on soumet le produit de formule (II)  
à une réaction avec le composé de formule (VII) :

5



pour obtenir un produit de formule (X) :

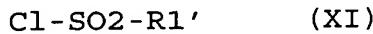
10



15

produit de formule (X) que l'on soumet :

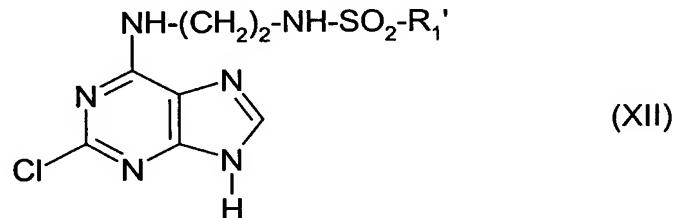
soit à une réaction avec un composé de formule (XI) :



20

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un composé de formule (XII) :

25



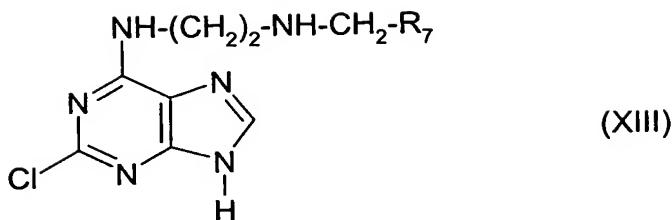
30

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
soit à une réaction en présence d'un réducteur avec un  
produit de formule (XVII) :



35

dans laquelle R7 représente un radical aryle, hétérocyclique  
ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis pour le  
radical R1 à la revendication 1 dans lesquels les éventuelles  
fonctions réactives sont éventuellement protégées,  
pour obtenir un produit de formule (XIII) :



5

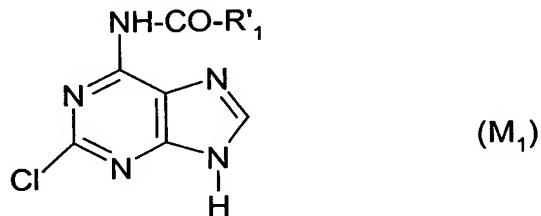
dans laquelle R<sub>7</sub> a la signification indiquée ci-dessus,  
soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (II)  
à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :

10



dans laquelle R<sub>1'</sub> a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un produit de formule (M<sub>1</sub>) :

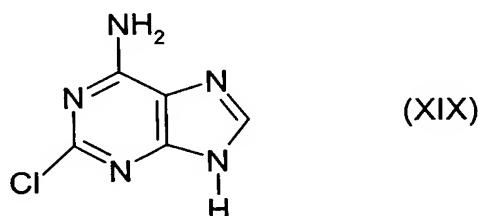
15



20

dans laquelle R<sub>1'</sub> a la signification indiquée ci-dessus,  
soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule  
(IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit  
25 de formule (XIX) :

30

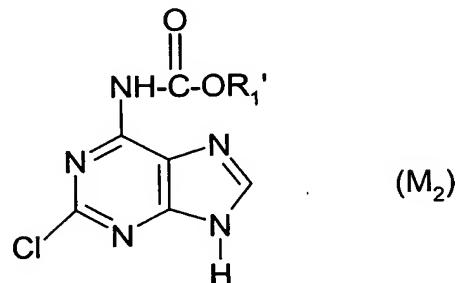


35

produit de formule (XIX) que l'on soumet :  
ou bien, selon la voie 5, à une réaction avec un produit de  
formule (XX) :



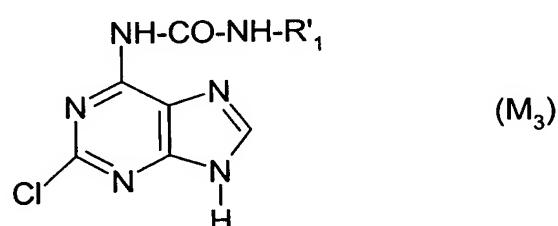
dans laquelle  $R1'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un produit de formule (M2) :



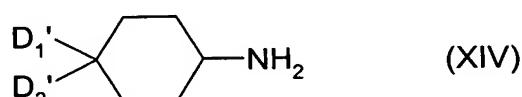
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
ou bien, selon la voie 6, à une réaction avec un produit  
isocyanate de formule (XXI) :



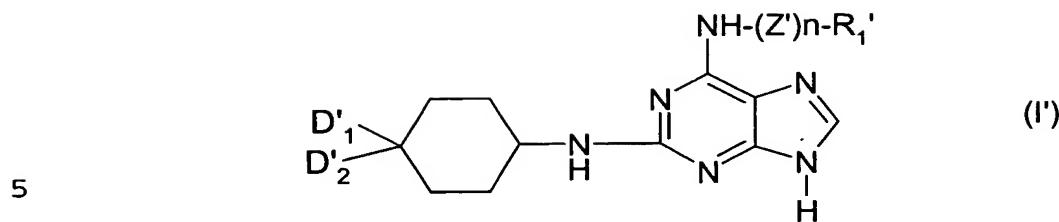
dans laquelle  $R1'$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (M3) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et M3 que l'on peut soumettre à une réaction avec un composé de formule (XIV) :



35 dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées à  
la revendication 1 respectivement pour D1 et D2 dans  
lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éven-  
tuellement protégées par des groupements protecteurs,  
pour obtenir un produit de formule (I') :



dans laquelle R<sub>1'</sub>, R<sub>3'</sub>, D<sub>1'</sub> et D<sub>2'</sub> ont les significations indiquées ci-dessus et Z' a la signification indiquée à la revendication 1 pour Z dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

les produits de formule (I') ayant la signification indiquée à la revendication 1 pour les produits de formule (I) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

produits de formule (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifiée en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyte,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que

peuvent porter les fonctions réactives protégées,

j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

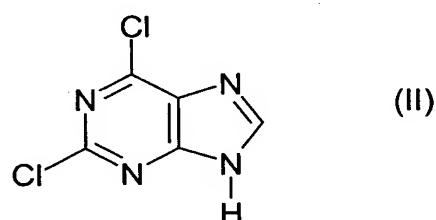
k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en

5 produits dédoublés,

lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

10 9) Procédé de préparation des produits de formule (Id) répondant à la formule (I) telle que définie à la revendication 1 caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

15



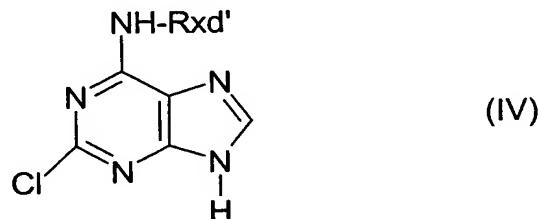
20

à une réaction avec un composé de formule (III) :



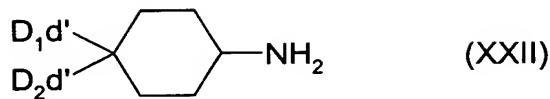
25 dans laquelle Rxd' a la signification indiquée à la revendication 9 pour Rxd, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IV) :

30



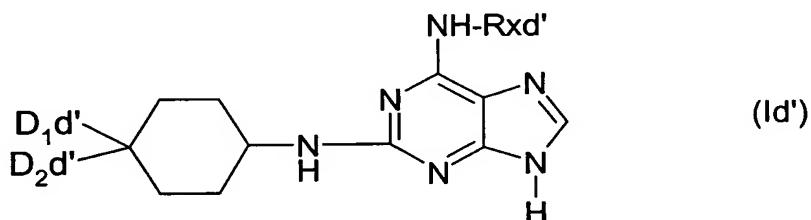
35

dans laquelle Rxd' a la signification indiquée ci-dessus, produits de formule (IV) que l'on peut soumettre à une réaction avec un composé de formule (XXII) :



5 dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour D1 et D2 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (I') :

10



15

dans laquelle Rxd', D1d' et D2d' ont les significations indiquées ci-dessus,  
les produits de formule (Id') ayant la signification indiquée  
20 à la revendication 1 pour les produits de formule (Id) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
produits de formule (Id') qui peuvent être des produits de formule (Id) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de  
25 formule (Id), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :  
a) une réaction d'estérification de fonction acide,  
b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction  
30 acide,  
c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,  
d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,  
35 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifiée en fonction alcool,  
f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction

alcoxy,

g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,

h) une réaction de transformation de radical nitrile en  
5 tétrazolyle,

i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

10 k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

lesdits produits de formule (Id) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

15

10) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables  
20 desdits produits de formule (Id).

11) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 2 à 6 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables  
25 desdits produits de formule (Id).

12) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 7 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables  
30 desdits produits de formule (Id).

13) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 10 à 12.

14) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie

à l'une quelconque des revendications 1 à 7 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques.

5

15) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 7 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de 10 maladies fongiques telles que notamment les candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et coccidoidoses.

15) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies causées par *Candida albicans*.

20) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de la candidose systémique.

25) 18) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ayant des propriétés antifongiques comme inhibiteurs de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans*.

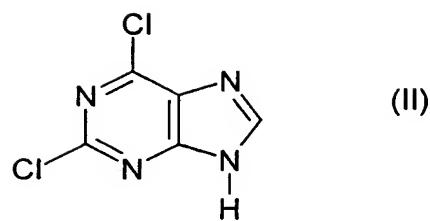
30) 19) Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un inhibiteur de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans* tels que définis à la revendication 18.

35) 20) Utilisation des compositions telles que définies à la revendication 19 comme agents antifongiques.

21) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (IX), (X), (XII), (XIII), M1, M2 et M3.

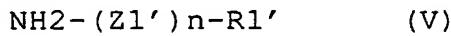
Feuille rectifiée

5



que l'on soumet aux réactions de l'une quelconque des voies 1 à 6 suivantes :

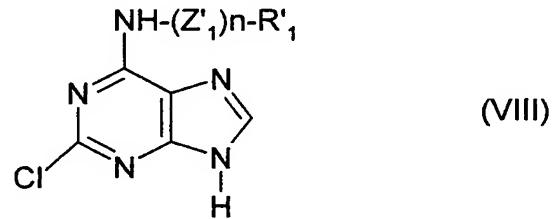
soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (II) 10 à une réaction avec un composé de formule (V) :



15 dans laquelle  $\text{R}'_1$  a la signification indiquée ci-dessus pour  $\text{R}_1$ , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et  $n$  représente l'entier 0 ou 1 et lorsque  $n$  représente 1, alors  $\text{Z}'_1$  représente  $-\text{CH}_2$

pour obtenir un produit de formule (VIII) :

20

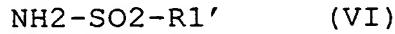


25

dans laquelle  $\text{R}'_1$  et  $\text{Z}'_1$  ont les significations indiquées ci-dessus,

soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec un composé de formule (VI) :

30

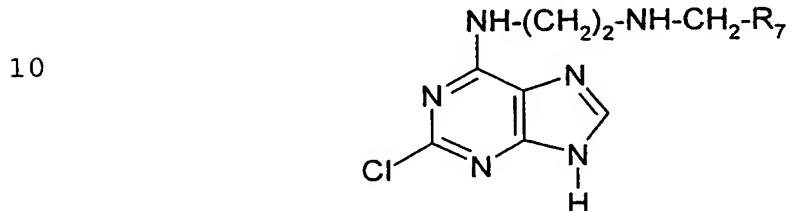


35 dans laquelle  $\text{R}'_1$  a la signification indiquée ci-dessus, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IX) :

Énergie renouvelée

R<sub>7</sub>-CHO (XVII)

5 dans laquelle R<sub>7</sub> représente un radical aryle, hétérocyclique ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis pour le radical R<sub>1</sub> ci-dessus dans lesquels les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (XIII) :

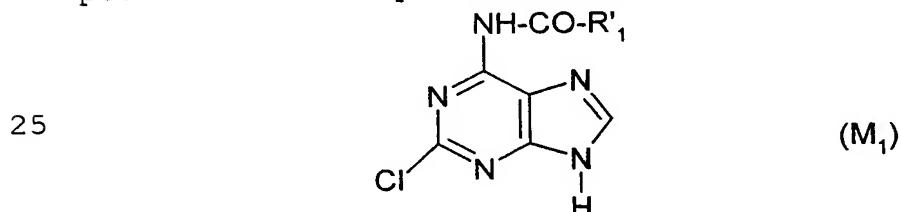


15 dans laquelle R<sub>7</sub> a la signification indiquée ci-dessus, soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :

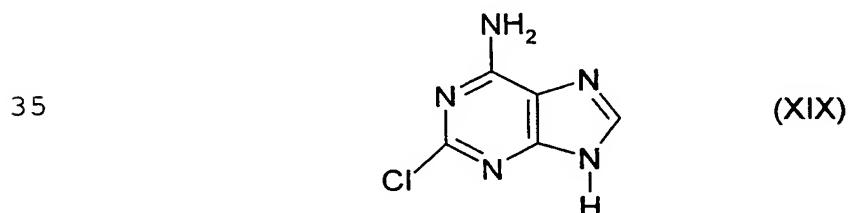
R<sub>1'</sub>-CO-NH<sub>2</sub> (XVIII)

20

dans laquelle R<sub>1'</sub> a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (M<sub>1</sub>) :

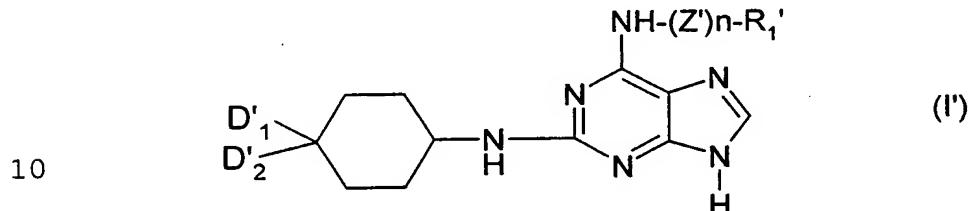


30 dans laquelle R<sub>1'</sub> a la signification indiquée ci-dessus, soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit de formule ((XIX)) :



dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour D1 et D2 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

5 pour obtenir un produit de formule (I') :



15 dans laquelle R1', D1' et D2' ont les significations indiquées ci-dessus et Z' a la signification indiquée ci-dessus pour Z dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

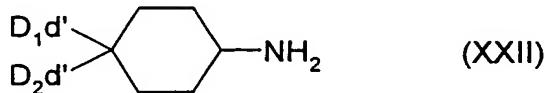
20 les produits de formule (I') ayant la signification indiquée ci-dessus pour les produits de formule (I) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

25 produits de formule (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- 30 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou 35 estérifiée en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

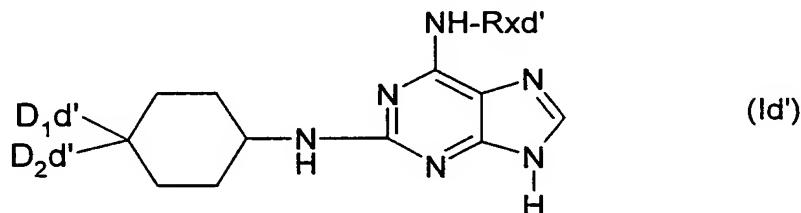
produits de formule (IV) que l'on peut soumettre à une réaction avec un composé de formule (XXII) :

5



10 dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour D1 et D2 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (I') :

15



20 dans laquelle Rxd', D1d' et D2d' ont les significations indiquées ci-dessus, les produits de formule (Id') ayant la signification indiquée ci-dessus pour les produits de formule (Id) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées 25 par des groupements protecteurs, produits de formule (Id') qui peuvent être des produits de formule (Id) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (Id), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :  
 a) une réaction d'estérification de fonction acide,  
 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,  
 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,  
 d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,  
 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou

5

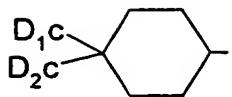


10 dans laquelle :

Rxc représente  $-(Zc)n-R1c$  avecZc représente le radical divalent  $-CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  
 $-(CH_2)_2-NH-$ ,  $-(CH_2)_2-Nalkyle$ ,  $-(CH_2)_2-N-CH_2$ -phényle dans  
lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués15 par un atome d'halogène, un radical hydroxyle,  
trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de  
carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifiée,

n représente l'entier 0 ou 1,

R1c est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux  
20 phényle,  $-CH_2$ -phényle,  $-SO_2$ -phényle, pyridyle, alkyle,  
 $-SO_2$ -alkyle, et pipéridinyle éventuellement substitué sur  
l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou  
carboxy estérifiée par un radical alkyle, étant entendu que  
dans ces radicaux, tous les radicaux alkyle sont linéaires ou  
25 ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont  
éventuellement substitués par un radical carboxy libre,  
salifié ou estérifiée, et tous les radicaux phényle sont  
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux  
choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux30 hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle  
et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol,  
carboxy libre, estérifiée ou salifié,  $-NHR4c$  et  $-CONHR4c$  dans  
lesquels R4c représente un atome d'hydrogène, un radical  
alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical  
35 cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH2,  
Ryc représente le radical :



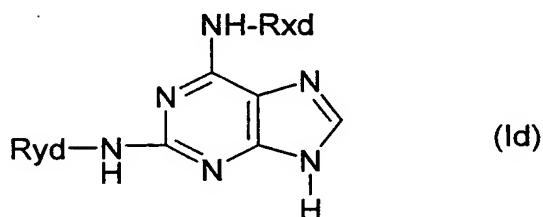
5 avec  $D_{1c}$  et  $D_{2c}$  soit, identiques ou différents, sont choisis  
parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux  
alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4  
atomes de carbone et les radicaux  $-NH_2$ ,  $-NH-COOtBu$  ou  
 $-NHalkyle$

10 dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme  
au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical  
 $=O$  ou  $=N-Oalkyle$ , dans lequel le radical alkyle linéaire ou  
ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,  
lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes

15 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-  
isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-  
raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
desdits produits de formule (Ic).

5) Produits de formule (I) telle que définie à la  
20 revendication 1 répondant à la formule (Id) :

25



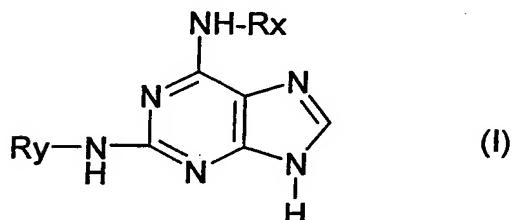
dans laquelle :

Rxd représente  $-(Zd)n-R1d$  avec Zd représente un radical  
30 divalent  $-CH_2-$  ou  $-(CH_2)_2-NH$ ,  
n représente l'entier 0 ou 1,  
R1d est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux  
phényle,  $-CH_2$ -phényle, pyridyle, alkyle et pipéridinyle  
éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical  
35 alkyle, phénylalkyle ou carboxy estérifié par un radical  
alkyle, étant entendu que dans tous ces radicaux, les  
radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au  
plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués

**REVENDICATIONS**

**1) Utilisation des produits de formule (I) :**

5



10

dans laquelle :

Rx représente  $-(Z)n-R1$  avec

Z représente le radical divalent  $-CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-COO-$ ,  $-CONH-$  ou  $-(CH_2)_2-NR_6-$ ,

15 n représente l'entier 0 ou 1,

R1 est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle,  $-CH_2\text{-aryle}$ ,  $-SO_2\text{-aryle}$ , hétérocyclique,  $-CH_2\text{-hétérocyclique}$ , alkyle et  $-SO_2\text{-alkyle}$ ,

Ry représente le radical :

20



25

avec D1 et D2 soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR5, soit formant ensemble

30 le radical  $=O$  ou  $=N-OR_4$ ,

R4 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou aryle,

R5 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical  $-COOtBu$  (Boc),

35 R6 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au

Documents reçus  
le : 09/11/01  
Non examinés par  
I.N.P.I.

Rxa représente -(Za)<sub>n</sub>-R1a avec

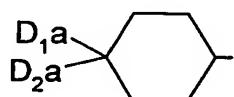
Za représente le radical divalent -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -CO- ou -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>a-,

n représente l'entier 0 ou 1,

5 R1a est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, -SO<sub>2</sub>-phényle, pyridyle, -CH<sub>2</sub>-pyridyle, alkyle, -SO<sub>2</sub>-alkyle et pipéridinyle,

Rya représente le radical :

10



avec D1a et D2a soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR<sub>5</sub>a, soit formant ensemble le radical =O ou =N-OR<sub>4</sub>a,

15 R4a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle,

20 R5a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc),

R6a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone

25 éventuellement substitués,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

30 tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement

substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus

35 6 atomes de carbone, -NHR<sub>4</sub>a, -COR<sub>4</sub>a, -COOR<sub>4</sub>a et -CONHR<sub>4</sub>a dans lesquels R4a a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux SO<sub>3</sub>H, PO(OH)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-NH-V et NH-SO<sub>2</sub>-NH-CO-V dans lesquels V représente un radical phényle, alkyle ou

Documents reçus  
 le : 09/11/01  
 Non examinés par  
 l.I.N.P.I.

51

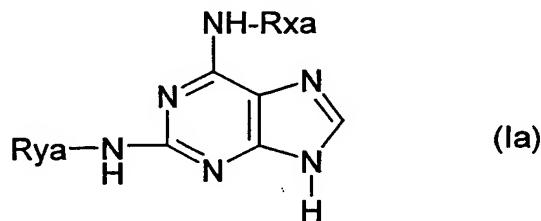
plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf spécifié),

- 5 tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus
- 10 6 atomes de carbone, les radicaux -NHR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub> et CONHR<sub>4</sub> dans lesquels R<sub>4</sub> a la signification indiquée ci-dessus et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide,
- 15 tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone,
- tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
- 20 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I), pour la préparation de médicaments destinés à la
- 25 prévention ou au traitement de maladies fongiques.

2) Utilisation telle que définie à la revendication 1 des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ia) :

30



35

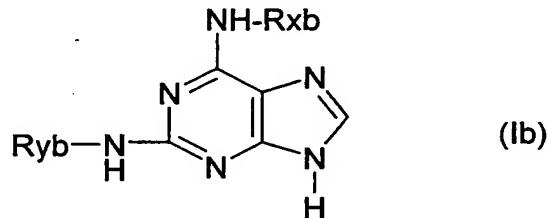
dans laquelle :

alkényle, les radicaux alkyle et alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,  
 tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs  
 5 radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 6 atomes de carbone,  
 les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,  
 10 lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

15

3) Utilisation telle que définie à la revendication 1 des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ib) :

20



25

dans laquelle :

Rxb représente  $-(Zb)_n-R1b$  avec

Zb représente le radical divalent  $-CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$  ou  $-(CH_2)_2-NR_6b-$ ,

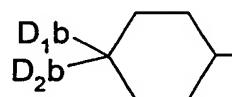
30 n représente l'entier 0 ou 1,

R1b est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle,  $-CH_2$ -phényle,  $-SO_2$ -phényle, pyridyle,  $-CH_2$ -pyridyle, alkyle,  $-SO_2$ -alkyle et pipéridinyle,

dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4 atomes de

35 carbone et les radicaux alkyle et phényle et pipéridinyle sont éventuellement substitués comme indiqué ci-après,

Ryb représente le radical :

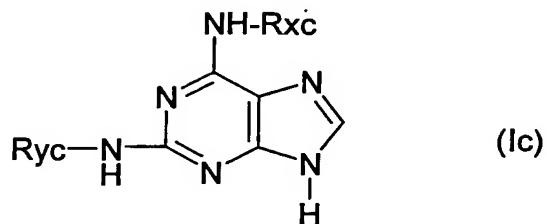


avec D1b et D2b soit, identiques ou différents, sont choisis  
 parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux  
 alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4  
 atomes de carbone et les radicaux NHR5b, soit forment  
 ensemble le radical =O ou =N-OR4b,  
 R4b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle  
 renfermant au plus 4 atomes de carbone, phényle, -CH2-phényle  
 ou le radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de  
 carbone éventuellement substitué par le radical -NHR3b,  
 R5b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,  
 cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le  
 radical -COOtBu (Boc),  
 R6b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle  
 renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle  
 renfermant au plus 6 atomes de carbone ou -CH2-phényle,  
 tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, phényle et  
 pipéridinyle définis ci-dessus étant éventuellement  
 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano,  
 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus  
 4 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, -  
 NHR4b, -COR4b et -CONHR4b dans lesquels R4b a la  
 signification indiquée ci-dessus, et les radicaux SO3H,  
 PO(OH)2 et NH-SO2-CF3,  
 tous les radicaux phényle et pipéridinyle définis ci-dessus  
 étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs  
 radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et phénylalkyle  
 dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes  
 de carbone,  
 les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus  
 éventuellement substitués par un radical dioxol,  
 lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes  
 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-  
 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-  
 raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
 desdits produits de formule (Ib).

4) Utilisation telle que définie à la revendication 1 des

produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ic) :

5



10

dans laquelle :

Rxc représente  $-(Zc)n-R1c$  avec

Zc représente le radical divalent  $-CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,

15  $-(CH_2)_2-NH-$ ,  $-(CH_2)_2-Nalkyle$ ,  $-(CH_2)_2-N-CH_2$ -phényle dans lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifiée,

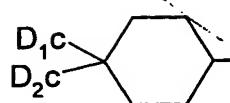
20 n représente l'entier 0 ou 1,

R1c est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle,  $-CH_2$ -phényle,  $-SO_2$ -phényle, pyridyle, alkyle,  $-SO_2$ -alkyle, et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou

25 carboxy estérifiée par un radical alkyle, étant entendu que dans ces radicaux, tous les radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifiée, et tous les radicaux phényle sont

30 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifiée ou salifié,  $-NHR4c$  et  $-CONHR4c$  dans

35 lesquels R4c représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH<sub>2</sub>, Ryc représente le radical :



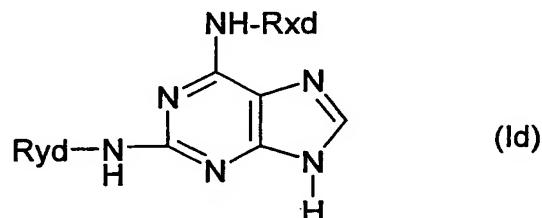
5

avec D<sub>1c</sub> et D<sub>2c</sub> soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COOtBu ou -NHaalkyle

10 dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou 15 ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques 20 desdits produits de formule (Ic).

5) Utilisation telle que définie à la revendication 1 des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Id) :

25



30

dans laquelle :

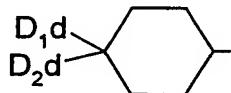
Rxd représente -(Zd)<sub>n</sub>-R1d avec Zd représente un radical divalent -CH<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH,

n représente l'entier 0 ou 1,

35 R1d est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, pyridyle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, phénylalkyle ou carboxy estérifié par un radical

alkyle, étant entendu que dans tous ces radicaux, les radicaux alkyle sont linéaires ou ramifiés, renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous 5 les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifié ou 10 salifié, -NHR<sub>4</sub>c et -CONHR<sub>4</sub>c dans lesquels R<sub>4</sub>c représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH<sub>2</sub>, Ryd représente le radical :

15

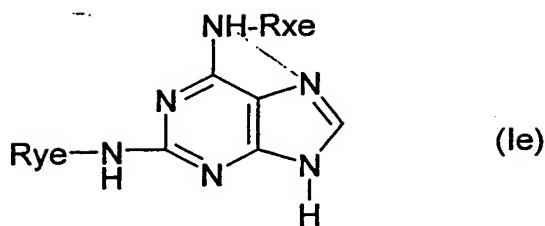


20

avec D<sub>1</sub>d et D<sub>2</sub>d, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COOtBu ou 25 -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes 30 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Id).  
 35 6) Utilisation telle que définie à la revendication 1 des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ie) :

Documents reçus  
le : 09/11/01  
Non examinés par  
l'I.N.P.I.

5

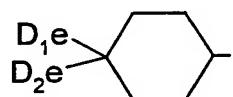


dans laquelle :

Rxe représente -(Ze)<sub>n</sub>-R1e avec

10 Ze représente un radical divalent -CH<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH,  
n représente l'entier 0 ou 1,  
R1e est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, alkyle et pipéridinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle, carboxy 15 estérifiée par un radical alkyle ou phénylalkyle,  
étant entendu que dans tous ces radicaux, les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 20 atomes de carbone et carboxy libre, estérifié ou salifié,  
Rye représente le radical :

25



avec D1e et D2e représentent l'un l'atome d'hydrogène et l'autre le radical -NH<sub>2</sub> éventuellement substitué par un radical -COOtBu ou -alkyle dans lequel le radical alkyle 30 linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Ie) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques 35 desdits produits de formule (Ie).

7) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dont les noms suivent :

Documents reçus  
le : 09/11/01  
Non examinés par  
l'IN.P.T.

- Dichlorhydrate de trans-4-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-1H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- 5 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(phényleméthyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-méthoxyphényl)-1H-purine-2,6-diamine
- 10 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(phényleméthyl)
- 15 - 4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[(phényleméthyl)amino]éthyl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3,4-diméthoxyphényl)méthyl]-1H-purine-2,6-diamine
- 20 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-1H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-phényl]-1H-purine-2,6-diamine
- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-fluorophényleméthyl)-1H-
- 25 - purine-2,6-diamine
- Trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[1-(éthoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-1H-purine-2,6-diamine

8) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

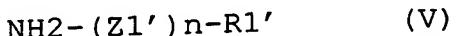
35



que l'on soumet aux réactions de l'une quelconque des voies 1 à 6 suivantes:

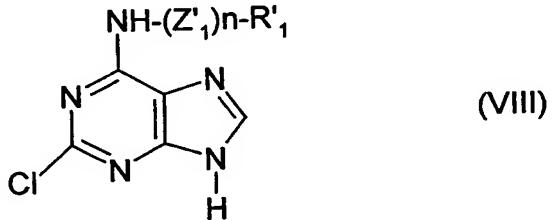
soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec un composé de formule (V) :

5



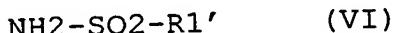
10 dans laquelle  $\text{R}'_1$  a la signification indiquée à la revendication 1 pour  $\text{R}_1$ , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et  $n$  représente l'entier 0 ou 1 et lorsque  $n$  représente 1, alors  $\text{Z}'_1$  représente  $-\text{CH}_2$  pour obtenir un produit de formule (VIII) :

15



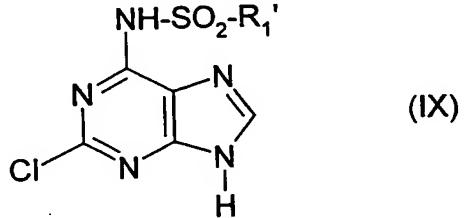
20

dans laquelle  $\text{R}'_1$  et  $\text{Z}'_1$  ont les significations indiquées ci-dessus,  
soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (II) à une réaction avec un composé de formule (VI) :



30 dans laquelle  $\text{R}'_1$  a la signification indiquée à la revendication 1 pour  $\text{R}_1$ , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
pour obtenir un produit de formule (IX) :

35



Documents reçus  
le : 09/11/01  
Non examinés par  
l'I.N.P.I.

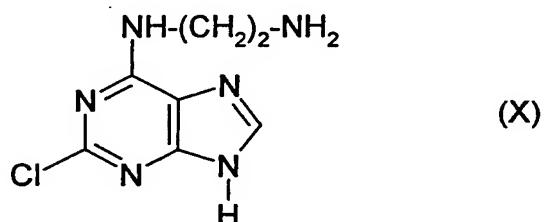
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
soit, selon la voie 3, l'on soumet le produit de formule (II)  
à une réaction avec le composé de formule (VII) :

5



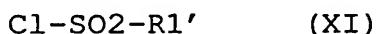
pour obtenir un produit de formule (X) :

10



15

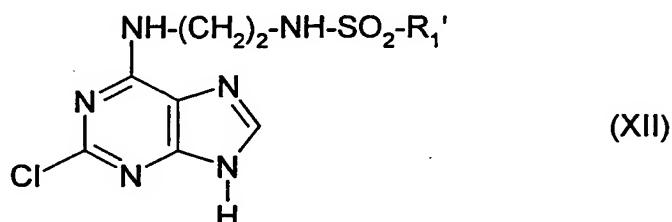
produit de formule (X) que l'on soumet :  
soit à une réaction avec un composé de formule (XI) :



20

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un composé de formule (XII) :

25



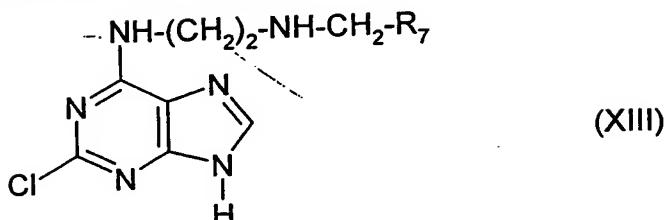
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
30 soit à une réaction en présence d'un réducteur avec un  
produit de formule (XVII) :



35 dans laquelle R7 représente un radical aryle, hétérocyclique  
ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis pour le  
radical R1 à la revendication 1 dans lesquels les éventuelles  
fonctions réactives sont éventuellement protégées,

pour obtenir un produit de formule (XIII) :

5

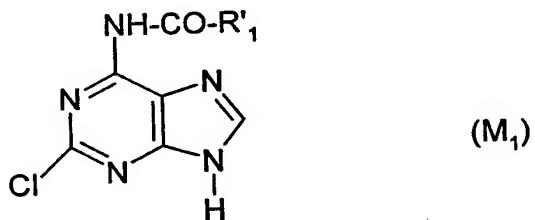


dans laquelle R7 a la signification indiquée ci-dessus,  
soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (II)  
10 à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :



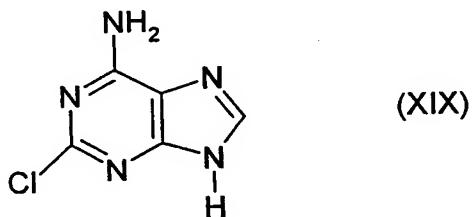
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
15 pour obtenir un produit de formule (M1) :

20



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule  
25 (IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit  
de formule (XIX) :

30



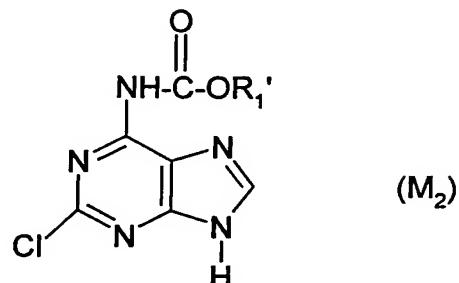
produit de formule (XIX) que l'on soumet :  
35 ou bien, selon la voie 5, à une réaction avec un produit de  
formule (XX) :



Documents reçus  
le : 09/11/01  
Non examinés par  
l'I.N.P.L

dans laquelle  $R1'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un produit de formule (M2) :

5

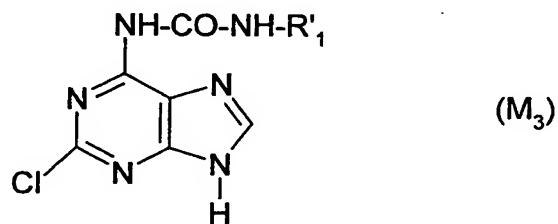


10

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
ou bien, selon la voie 6, à une réaction avec un produit  
isocyanate de formule (XXI) :

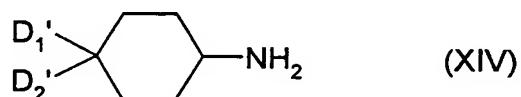


20 dans laquelle  $R1'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un produit de formule (M3) :



25

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
 produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et  
 M3 que l'on peut soumettre à une réaction avec un composé de  
 30 formule (XIV) :

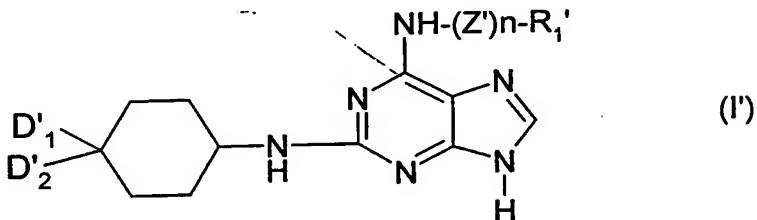


35 dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour D1 et D2 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

Documents reçus  
le : 09/11/91  
Non examinés par  
I.N.P.I.

pour obtenir un produit de formule (I') :

5



dans laquelle R1', R3', D1' et D2' ont les significations  
10 indiquées ci-dessus et Z' a la signification indiquée à la revendication 1 pour Z dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
les produits de formule (I') ayant la signification indiquée  
15 à la revendication 1 pour les produits de formule (I) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
produits de formule (I') qui peuvent être des produits de  
formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de  
20 formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire,  
à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :  
a) une réaction d'estérification de fonction acide,  
b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction  
25 acide,  
c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,  
d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,  
e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou  
estérifiée en fonction alcool,  
f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction  
alcoxy,  
g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,  
h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyte,

Document(s) reçus  
le : 09/11/01  
Non examinés par  
l'I.N.P.I.

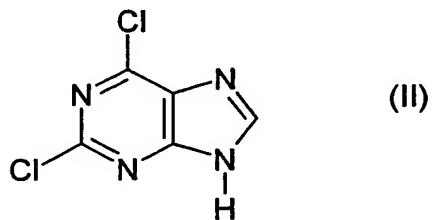
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

5 k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,  
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

10

9) Procédé de préparation des produits de formule (Id) répondant à la formule (I) telle que définie à la revendication 1 caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

15



20

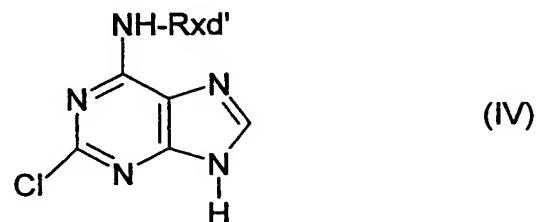
à une réaction avec un composé de formule (III) :

NH<sub>2</sub>-Rxd' (III)

25

dans laquelle Rxd' a la signification indiquée à la revendication 9 pour Rxd, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IV) :

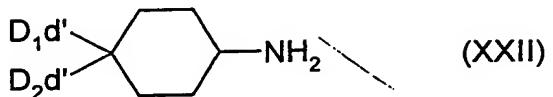
30 (IV) :



35

dans laquelle  $Rxd'$  a la signification indiquée ci-dessus, produits de formule (IV) que l'on peut soumettre à une

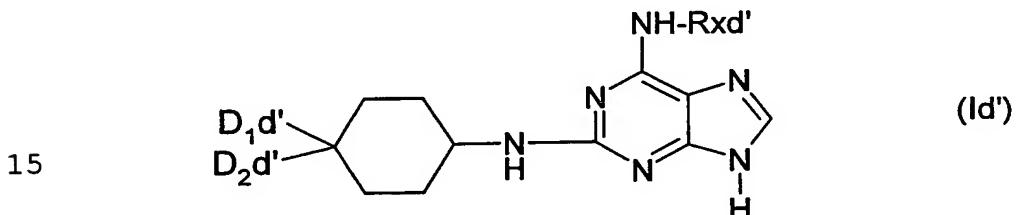
réaction avec un composé de formule (XXII) :



5

dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour D1 et D2 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

10 pour obtenir un produit de formule (I') :



dans laquelle Rxd', D1d' et D2d' ont les significations indiquées ci-dessus,

20 les produits de formule (Id') ayant la signification indiquée à la revendication 1 pour les produits de formule (Id) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, produits de formule (Id') qui peuvent être des produits de

25 formule (Id) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (Id), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- 30 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- 35 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifiée en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonc-

Documents reçus  
le : 09/11/01  
Non examinés par  
M.P.D.L.

tion hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,

5 h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyte,

i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

10 k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

lesdits produits de formule (Id) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères

15 et diastéréoisomères.

10) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 7 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Id).

11) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 10.

12) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 7 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques.

13) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 7 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques telles que notamment les candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et coccidoidoses.

14) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de 5 maladies causées par *Candida albicans*.

15) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de 10 médicaments destinés à la prévention ou au traitement de la candidose systémique.

16) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ayant des propriétés antifongiques comme 15 inhibiteurs de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans*.

17) Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un inhibiteur de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans* tels que définis à la revendication 20 16.

18) Utilisation des compositions telles que définies à la revendication 17 comme agents antifongiques.

25 19) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (IX), (X), (XII), (XIII), M1, M2 et M3.

1